

SINDROMUL HEPATO-RENAL

Dan Corneci

Sindromul hepato-renal (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 catalogată ca sindrom hepato-renal decât în aprox. 20% din cazuri, în celelalte situații fiind vorba de insuficiență prerenală (42%) sau necroză tubulară acută (38%) (1). Probabilitatea apariției sindromului hepato-renal 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). Incidența exactă a SHR nu este cunoscută, dar pare să fie de peste 40% la bolnavii cu ascită de peste 5 ani (3,4). Sindromul hepato-renal este un diagnostic de excludere în care se vor elimina hipovolemia, nefrotoxicitatea medicamentelor, sepsisul și glomerulonefrita (1,3,4). În aproximativ jumătate din cazurile de SHR sunt identificați factori precipitanți: infecția bacteriană (57%), hemoragia gastro-intestinală (36%) sau paracenteza (7%) (1,3,4).

DIAGNOSTIC

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 histopatologic.

SHR este o formă specifică de nefropatie vasomotorie caracterizată prin oligurie prerenală severă, sodiu urinar scăzut (≤ 10 mEq/l) și azotemie progresivă - creatinină serică peste 1,5 mg/dl sau clearance-ul creatininei sub 40 ml/min (3,4,5). Rinichii sunt normali structural și cel puțin în prima parte a evoluției funcția tubulară este normală. Evoluția necontrolată terapeutic a sindromului va conduce la necroză tubulară acută, moment în care diagnosticul diferențial este mai dificil (tabel nr. 1).

Tabel nr. 1.

Diagnosticul diferențial al SHR cu alte forme de insuficiență renală în ciroză (1)

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

Criteriile de diagnostic stabilite de The International Ascites Club (1996) sunt grupate în criterii majore (1-5) și criterii adiționale sau minore (6).(4,6):

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

2. Rată scăzută a filtratului glomerular indicată de creatinina serică $>225\mu\text{mol}$ ($>1,5\text{ mg/dl}$) sau clearance la creatinină $<40\text{ ml/min}$

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

4. Lipsa de răspuns susținut după întreruperea diureticelor și administrarea de $1,5\text{ l}$ soluție salină izotonă

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

6. Criterii adiționale (minore) care nu sunt necesare pentru diagnostic, dar sunt prezente în mod obișnuit:

- a. Volum urinar $<500\text{ ml/zi}$
- b. Sodiu urinar $<10\text{ mM/l}$
- c. Osmolalitatea urinară $>$ osmolalitatea plasmatică
- d. Eritrocite urinare $<50/\text{câmp}$
- e. Sodiu seric $<130\text{ mM/l}$

În practica clinică sunt întâlnite două forme de manifestare catalogate de International Ascites Club ca: (1,4)

- 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 $>2,5\text{ mg/dl}$ și clearance-ul la creatinină $<20\text{ ml/min}$ 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.

- SHR tip 2: apare la pacienții cu ascită rezistentă la diuretice. Insuficiența renală apare lent, în câteva luni, iar prognosticul este asemănător cu tipul 1, dar după o perioadă de câteva luni de evoluție (aprox. 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 1 (forma acută) în două forme, cu factori precipitanți prezenți și fără factori precipitanți (1,3,4).

Sindromul este observat și în icterul obstructiv sever (bilirubină totală $>8\text{ mg/dl}$) 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 (5).

Necroza tubulară acută poate complica insuficiența hepatică independent sau concomitent cu sindromul hepato-renal întrucât endotoxinele au și efecte nefrotoxice 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 (5,7).

În insuficiența hepatică avansată BUN („blood urea nitrogen”) rămâne scăzut ($<10\text{ mg/dl}$), chiar în prezența hemoragiei gastro-intestinale sau insuficienței renale acute. Producția de creatinină 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.

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 (4).

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. 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 vasoactivi 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 (4).

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.

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 (1).

Endotoxemia crescută din ciroză se datorează probabil translocăției 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 vasodilatorie la nivelul circulației splanhnice. Prostaciclina este un alt vasodilatator sistemic ale cărui nivele plasmatică sunt crescute în ciroza decompensată (4).

Glucagonul, hormon de asemenea crescut în ciroză, are efect vasodilatator prin mai multe mecanisme: desensibilizează circulația mezențerică 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.

Canalele de potasiu activate pot determina vasodilatație prin hiperpolarizarea celulei musculare netede vasculare. Factori activatori în ciroză sunt hipoxia, prostaciclina, neuropeptidele sau oxidul nitric. Mecanismul exact de activare nu este cunoscut și nici care din 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, vasoconstricția arteriolei aferente glomerulare determinând scăderea ratei de filtrare glomerulară. Inervația hepato-renală 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 mediatorii vasoactivi care au și efect direct pe circulația renală (endoteline, leukotriene, tromboxan A_2 , isoprostan F_2) celulele mezangiale răspund prin contracție și scad coeficientul de ultrafiltrare capilară glomerulară.

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

2. **Leukotrienele C_4 și D_4** 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_2** este stimulat de ischemia renală, are efect constrictor vascular și mezangial renal, dar se pare că excreția renală de TXB_2 se corelează mai bine cu gradul de severitate al afectării hepatice.

4. **Prostaglandina F_2** sintetizată în cantitate mare în SHR prin peroxidarea lipidică este un potent vasoconstrictor renal.

Alte 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 (4,8). Utilizarea inhibitorilor enzimei de conversie în această situație determină hipotensiune sistemică și scăderea filtratului glomerular.

Hormonul antidiuretic (vasopresina) este crescut ca răspuns la creșterea activității simpatică și va determina retenție non-osmotică de apă prin stimularea receptorilor V_2 de la nivelul ductelor colectoare din medulara renală (deși sodiul plasmatic este constant scăzut). Activarea receptorilor vasopresinei V_1 determină vasoconstricție preferențial splanhnică și mai puțin renală (4,8).

Prostaglandina E_2 și prostaciclina sunt crescute în bolile hepatice, probabil secundar creșterii vasoconstrictoarelor plasmatice care determină ischemie renală. Pacienții cu ciroză și ascită fără insuficiență renală au producție crescută de factori vasoconstrictori asociată cu o creștere de prostaglandine vasodilatatoare (4,8), în timp ce în SHR sinteza acestor prostaglandine este redusă (6,8). 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.

MANAGEMENTUL SINDROMULUI HEPATO-RENAL

Prevenirea și tratamentul inițial al SHR

Identificarea rapidă a infecției și antibioterapia adecvată a scăzut rata mortalității în peritonita bacteriană spontană de la 50% la aprox. 18-20% (1). Infecția bacteriană, prezentă la aprox. 50% din 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.

Prezența peritonitei bacteriene spontane va impune administrarea preventivă de albumină

20% 1-1,5 g/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 g/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 nefrotoxic 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 (4,8). 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 (2,8).

Ciroza avansată cu ascită refractară la terapia diuretică se complică în aprox. 20% din cazuri cu sindrom hepato-renal, mortalitatea la 1 an fiind de aprox. 50% (6). Diagnosticul de „*ascită refractară*” la diuretice semnalează conturarea viitoarei posibile complicații care este SHR, International Ascites Club definind astfel această situație terapeutică (6):

- *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 (6,8). 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, sunt porto-sistemic chirurgical, sunt peritoneo-venos, filtrarea și reinfuzia lichidului de ascită). 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 (6). Se vor evita antiinflamatoarele nesteroidiene și aminoglicozidele, ultimele având riscul de a precipita necroza tubulară acută în aprox. 33% din cazuri, în comparație cu populația generală în care riscul este de doar 3-5% (tabel nr. 2) (4).

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 crescută care permite administrarea fluidelor test fără riscuri importante. Se vor trata, de asemenea,

Prevenirea sindromului hepato-renal. (4)

Prevenirea SHR

1. *Profilaxia infecției bacteriene* este recomandată în cazul hemoragiei din varicele esofagiene sau antecedente de peritonită bacteriană spontană
2. *Expansiunea volemică cu albumină 20%* este recomandată în cazul peritonitei bacteriene spontane (1-1,5 g/Kg 1-3 zile) sau a paracentezei cu volume mari (8 g/litrul de lichid de ascită evacuat).
3. *Utilizarea judicioasă a diureticelor*: se va utiliza cea mai mică doză eficientă întrucât SHR poate fi precipitat prin acțiunea directă renală a drogului sau prin crearea unui dezechilibru volemic (diureza depășește rata de absorbție a lichidului de ascită).
4. Evitarea medicamentelor nefrotice: aminoglicozide, antiinflamatoare nesteroidiene

toți factorii precipitanți precum hemoragia sau sepsisul și se vor întrerupe drogurile nefrotice. Abordarea sepsisului se va face prin terapie antibacteriană precoce cu spectru larg și non-nefrotică, culturi din sânge, urină și lichidul de ascită și deescaladare ulterioară a antibioticului (tabel nr. 3).

TRATAMENTUL SHR

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. 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 agoniști alfa-adrenergici (noradrenalină, midodrină) în combinație cu albumina ca plasma expander. Tratamentul va avea ca scop creșterea presiunii arteriale medii la aprox. 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 (3,4). 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 lung care

Atitudinea terapeutică inițială în sindromul hepato-renal (4).

Tratament inițial al SHR

1. Repleție volemică optimă: testul de încărcare volemică cu până la 1,5 l ser fiziologic sau albumină umană
2. Diagnosticul și tratamentul factorilor precipitanți (hipovolemia secundară hemoragiei gastro-intestinale sau diureticelor, sepsisul)
3. Întreruperea drogurilor nefrotice (AINS, aminoglicozide)

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 μg de trei ori pe zi s.c. 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 aprox. 12 săptămâni în comparație cu 2 săptămâni la pacienții netratați sau tratați cu albumină și dopamină. (1) 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 (4). 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.

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 (4).

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 studii ulterioare. Totuși, terlipresina și implantarea de TIPS au fost asociate cu cele mai bune rezultate (3,4). Un studiu recent a înregistrat rezultate promițătoare în terapia SHR utilizând numai albumină în asociere sau nu cu furosemid sub controlul presiunii venoase centrale (9).

Suportul artificial hepato-renal

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 (fig. nr. 1). 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 hepato-renal ca punte terapeutică spre transplant. (3,4,8) În aceste situații este recomandată hemofiltrarea continuă, dializa convențională putând induce tulburări hemodinamice la unii pacienți.

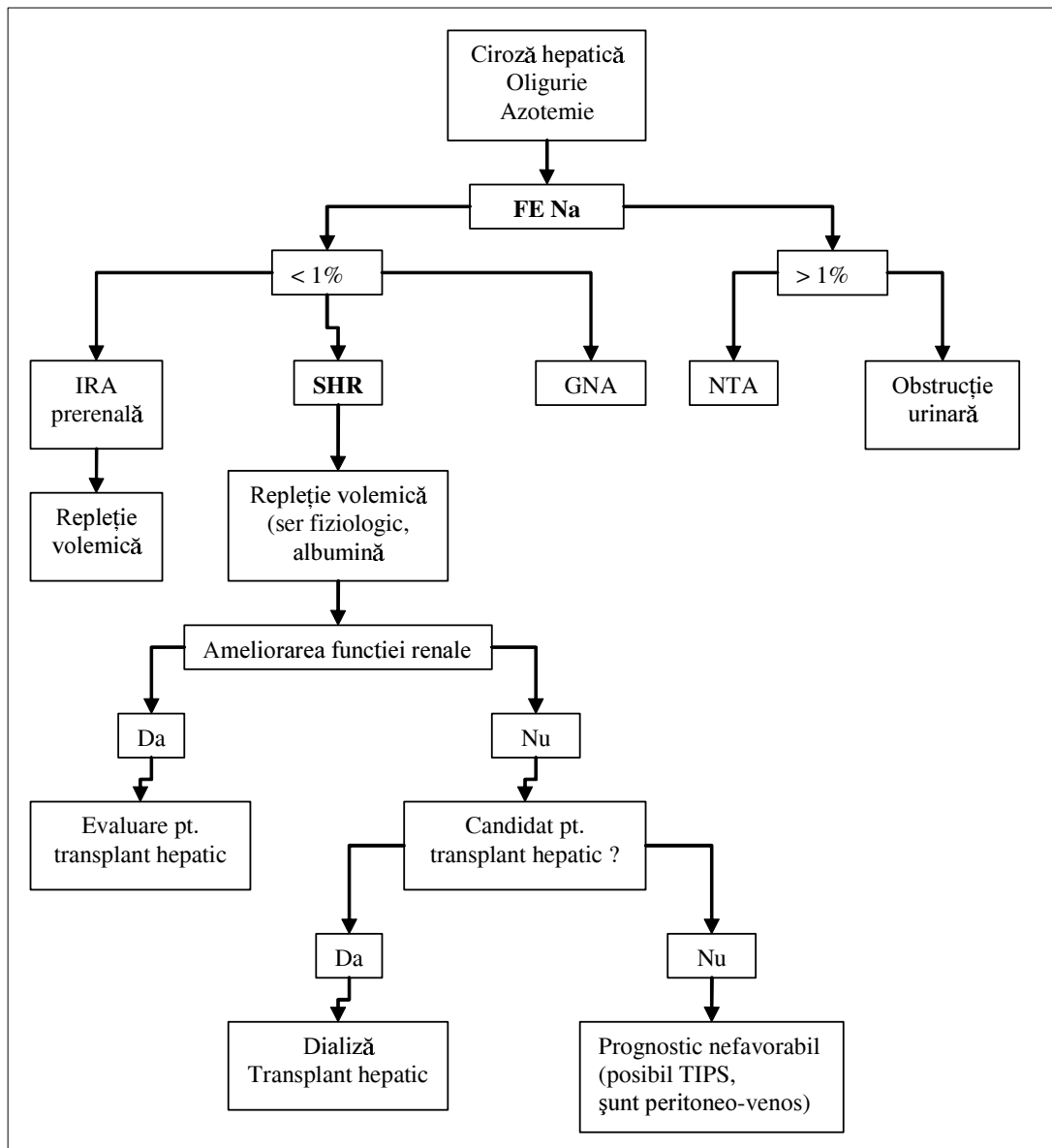
Dializa hepatică adăugată tratamentului farmacologic și de suport renal poate ameliora prognosticul pacienților cu SHR: sistemul de recirculare cu absorbant molecular și dializat cu albumină MARS sau Prometheus sunt sistemele de suport artificial hepatic disponibile la noi în țară (10,11,12,13).

Șuntul porto-sistemic intrahepatic transjugular (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. Raportul risc/beneficiu nu justifică utilizarea TIPS în comparație cu terlipresina, (3,4,6) iar comparația cu paracenteza repetată în

Tratamentul sindromului hepato-renal.

Tratamentul SHR	
1.	Optimizarea tensiunii arteriale: <ul style="list-style-type: none"> • repleție volemică, albumină • vasoconstrictoare sistemice: analogi de vasopresină (terlipresină, ornipresină), octreotid (analog de somatostatină) și agoniști alfa-adrenergici (noradrenalină, midodrină)
2.	Administrarea de vasodilatatoare renale directe: misoprostol, antagoniști de endoteline – sunt necesare studii ulterioare
3.	Suportul artificial hepato-renal: ultrafiltrare continuă, dializă hepatică (MARS, Prometheus) – numai în cazurile în care sunt posibile regenerarea hepatică sau transplantul hepatic
4.	TIPS – necesită studii ulterioare
5.	Transplantul hepatic sau transplantul combinat de ficat și rinichi

Fig. 1. Prezentarea schematică a diagnosticului diferențial și atitudinii terapeutice în sindromul hepato-renal tip 2 – după Roberts și Menon (2,8)



(FE Na = fracția de excreție a sodiului; GNA = glomerulonefrită acută; NTA = necroză tubulară acută)

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 (1).

Transplantul hepatic ortotopic reprezintă singura metodă de tratament permanentă și eficientă a sindromului hepato-renal. 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 (14). 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 (tabel nr. 4) (1,3).

O schemă simplificată de diagnostic diferențial al sindromului hepato-renal bazată pe fracția de excreție a sodiului (FE Na) poate ajuta în principal la separarea SHR de necroza tubulară acută de alte cauze (8). 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 (fig. 1).

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 hepato-renal. 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.

BIBLIOGRAFIE

1. ANGELI, P.: *Hepatorenal syndrome*. In: Vincent J-L, 2006 Yearbook of Intensive Care and Emergency Medicine, Ed. Springer-Verlag Berlin 2006, p.661-70.
2. MENON, K.V.N.; KAMATH, P.S.: *Managing the complications of cirrhosis*. Mayo Clin. Proc. 2000, 75 (5):501-9.
3. NIETSCH, H.H.: *Management of portal hypertension*. J. Clin. Gastroenterol. 2005, 39(3):232-6.
4. DAGHER, L.; MOORE, K.: *The hepatorenal syndrome*. Gut 2001; 49:729-37.
5. SLADEN, R.N.: *Anesthetic concerns for the patient with renal or hepatic disease*. ASA Refresher Courses 2001; 29:213-28.
6. SUZUKI, H.; STANLEY, A.J.: *Current management and novel therapeutic strategies for refractory ascites and hepatorenal syndrome*. Quarterly Journal of Medicine 2001; 94 (6):293-300.
7. MOREAU, R.; LEBREC, D.: *Hepatorenal syndrome—definitions and diagnosis*. Alimentary Pharmacology & Therapeutics 2004; 20 (suppl. 3):24-8.
8. ROBERTS, L.R.; KAMATH, P.S.: *Ascites and hepatorenal syndrome: pathophysiology and management*. Mayo Clin. Proc. 1996; 71(9):874-81.
9. PERON, J.M.; BUREAU, C.; GONZALEZ, L.; et al.: *Treatment of hepatorenal syndrome as defined by International Ascites Club by albumin and furosemide infusion according to the central venous pressure*. Am. J. Gastroenterol. 2006; 100(12):2702-7.
10. KAPTANOGLU, L.; BLEI, A.T.: *Current status of liver support systems*. Clinics in liver disease. 2000, 4(3).
11. VOICULESCU, M.: *Sisteme suportive hepatice*. In: Popescu I. Chirurgia ficatului. Editura Universitară "Carol Davila", București 2004, p.981-91.
12. ADHAM, M.: *Extracorporeal liver support: waiting for the deciding vote*. Am. Soc. of Artif. Intern. Org. Journ. 2003; 49(6):621-32.
13. MAGUIRE, P.J.; STEVENS, C.; HUMES, H.D.; et al.: *Bioartificial organ support for hepatic, renal and hematologic failure*. Critical Care Clinics 2000; 16: 4.
14. WIKLUND, R.A.: *Preoperative preparation of patients with advanced liver disease*. Crit. Care Med. 2004; 4 (Suppl.):106-15.