

Factori de risc pentru apariția sindromului hepatorenal la pacienții cu ciroză hepatică

Factori de risc pentru apariția sindromului hepatorenal la pacienții cu ciroză hepatică

Dr. ANDREI NICULAE, Prep. Univ. Dr. IONEL ALEXANDRU CHECHERIȚĂ,
Șef Lucr. Dr. CRISTIANA DAVID, Prof. Dr. ALEXANDRU CIOCÂLTEU

Clinica de Nefrologie, Spitalul Clinic de Urgență „Sf. Ioan”, UMF „Carol Davila”, București

REZUMAT

Sindromul hepatorenal, entitate încă insuficient cunoscută și cu un mecanism fiziopatologic nesigur, se caracterizează prin apariția unei insuficiențe renale funcționale la pacienții cu insuficiență hepatică, în special în cazul bolnavilor cu ciroză hepatică. În ciuda cercetărilor aprofundate, până în prezent nu s-a putut demonstra existența unui tratament cu adevărat eficient în afara transplantului hepatic. La pacienții cu ciroză hepatică care prezintă hipotrofie hepatică, albumină serică sub 3mg%, indice de protrombină sub 75%, ciroză de etiologie virală, apartenența la clasa Child C ar trebui luate toate măsurile necesare pentru prevenirea apariției acestui sindrom.

Cuvinte cheie: sindrom hepatorenal, hipovolemie, hipotrofie hepatică, albuminemie, etiologie, indice de protrombină, bilirubinemie, clasa Child-Pugh

ABSTRACT

Hepatorenal syndrome, a yet insufficiently explored entity with an uncertain physiopathological mechanism, is characterized by functional renal failure in patients with hepatic failure, especially those with cirrhosis. In spite of thorough researches, any really efficient treatment besides hepatic transplant has been demonstrated yet. In patients with cirrhosis who exhibit hepatic hypotrophy, serum albumin under 3mg%, prothrombin level under 75%, viral etiology cirrhosis, Child C score affiliation, all necessary measures must be taken in order to prevent the development of this syndrome.

Key words: hepatorenal syndrome, hypovolaemia, hepatic hypotrophy, albuminemia, etiology, prothrombin level, bilirubinemia, Child-Pugh score

INTRODUCERE

Sindromul hepatorenal se caracterizează prin apariția insuficienței renale la pacienții cu

boală hepatică severă (acută sau cronică), în absența altor cauze identificabile de afectare renală: hipovolemia, droguri nefrotice, sepsis sau glomerulonefrită (1). Acesta poate debuta

Adresă de corespondență:

Dr. Andrei Niculae, Universitatea de Medicină și Farmacie „Carol Davila”, B-dul Eroilor Sanitari, Nr. 8, București

la orice pacient care prezintă ciroză hepatică în prezența unui episod de disfuncție circulatorie asociat cu hipoperfuzia renală. Sindromul pseudohepatorenal se definește printr-o afectare simultană hepatică și renală datorată unor infecții, boli sistemice, boli circulatorii, genetice, precum și după expunerea la medicamente sau toxine. În cazul acestor afecțiuni cauzale ficatul nu joacă un rol etiologic în patogeneza insuficienței renale (2).

Pentru diagnosticul de certitudine al SHR este necesară diferențierea între acesta, sindromul pseudohepatorenal și insuficiența renală acută prin necroză tubulară.

Diagnosticul diferențial între sindromul hepatorenal și alte cauze de insuficiență renală acută la pacienții cu boală hepatică, în special necroză tubulară acută, este dificil. Pacienții cu azotemie prerrenală și sindrom hepatorenal au o concentrație urinară a sodiului mai mică de 20mEq/l și fracția de excreție a sodiului < 1%; bolnavii cu necroză tubulară acută prezintă un sodiu urinar crescut. Un procent mic dintre pacienții cu sindrom hepatorenal pot avea valori crescute ale sodiului urinar, mai ales dacă înainte au fost tratați cu diuretice (3). Diferența dintre cele două cauze de insuficiență renală acută, având la bază sedimentul urinar, poate induce în eroare datorită prezenței cilindrilor granuloși asociați cu hiperbilirubinemia la pacienții cu azotemie prerrenală și sindrom hepatorenal (4). Sindromul pseudohepatorenal este ușor de exclus, deoarece etiologia lui este cunoscută și anormalitățile funcționale ale rinichiului și ale ficatului sunt, de obicei, diagnosticate de la prima prezentare la medic. În contrast, sindromul hepatorenal apare invariabil după ce insuficiența hepatică și hipertensiunea portală sunt deja instalate și pacienții se află deja sub tratament pentru acestea sau pentru complicațiile lor (5).

MATERIAL ȘI METODĂ

Am efectuat un studiu prospectiv ce s-a desfășurat în perioada ianuarie 2008 – ianuarie 2010 și a avut ca **lot inițial de studiu totalitatea pacienților cu ciroză hepatică și valori crescute ale retenției azotate** consultați în Clinica de Nefrologie a Spitalului Clinic de Urgență „Sfântul Ioan” București: **94 bolnavi**. Din lotul de studiu au fost eliminați pacienții cu insuficiență renală cronică și cei care au decedat din alte cauze, lotul rezultat cuprinzând un număr de 84 bolnavi. Cu ajutorul aparatului Hotman (aprecierarea volemiei prin tehnica bioimpedantei) am măsurat volemii pacienților din lotul studiat. Majoritatea

pacienților 78 (93%) au fost hipovolemici, 6 (7%) dintre ei fiind hipervolemici. În acest grup de pacienți cu hipovolemie inițială sunt cuprinși bolnavii cu ciroză hepatică și SHR, dar și pacienții cu IRA prerrenală, iatrogenă sau nu. Diagnosticul diferențial poate fi efectuat numai pe baza unei probe terapeutice, de fapt în funcție de reacția acestor pacienți la încercarea de reechilibrare a volemiei. Am sistat la toți pacienții acestui grup orice tratament cu diuretic. Am efectuat, în cazul celor 78 de bolnavi hipovolemici, procedura de umplere a patului vascular după o schemă comună, dar particularizată pe cursul procedurii, în funcție de modificările detectate la examenul clinic. Încercarea de reechilibrare volemice (proba terapeutică) a fost efectuată după următorul protocol: bolnavilor li s-a administrat albumină umană 50g și clorură de sodiu 1500ml. După 24 ore li s-a efectuat o nouă determinare de volemie. *Această probă terapeutică ne-a permis diferențierea pacienților cu IRA prerrenală de pacienții cu SHR*. Pacienții care au devenit euvolemici au fost în număr de 41; un număr de 37 de bolnavi au rămas hipovolemici.

Am comparat cele 2 loturi: lotul de hipovolemici rezistenți la umplere volemice în opoziție cu lotul bolnavilor care au răspuns corespunzător la repleția volemice. Această comparație ne poate da informații în ceea ce privește prognosticul de reactivitate la terapie al pacienților cu ciroză hepatică și creștere de creatinină încă de la prima lor examinare. Compararea acestora s-a făcut după mai mulți parametri.

1. Tipul structural hepatic

Comparăm cele două grupe de pacienți folosind testul χ^2 .

Valorile observate (O_i) sunt prezentate în tabelul următor:

	Euvolemici	Hipovolemici rezistenți	Total
Hipertrofie hepatică (HT)	23	8	31
Hipotrofie hepatică (hT)	18	29	47
Total	41	37	78

Valorile așteptate – expectation (E_i) sunt prezentate în tabelul următor:

	Euvolemici	Hipovolemici rezistenți	Total
HT	$31 * \frac{41}{78} = 16,29$	$31 * \frac{37}{78} = 14,71$	31
hT	$47 * \frac{41}{78} = 24,71$	$47 * \frac{37}{78} = 22,29$	47
Total	41	37	78

Testul statistic este:

$$\chi^2_{(2-1)(2-1)} = \chi^2_1 = \sum \frac{(O_i - E_i)^2}{E_i} = \frac{(23-16,29)^2}{16,29} + \frac{(8-14,71)^2}{14,71} + \frac{(18-24,71)^2}{24,71} + \frac{(29-22,29)^2}{22,29} = 9,65$$

Pentru un nivel de semnificație $\alpha = 0,05$ avem valoarea de prag pentru distribuția χ^2 cu un grad de libertate pentru aria de $0,95$ de $3,84$. Deoarece $9,65$ este mai mare decât $3,84$, se respinge ipoteza H_0 , deci au rămas hipovolemici mai mulți pacienți din grupul hT. Se constată că la pacienții hipovolemici predomină hipotrofia hepatică.

Valorile albuminiei

Se observă că pacienții cu albumină între 2,9 și 2,5 g/dl predomină în lotul celor persistenți hipovolemici, față de pacienții deveniți euvolemici unde predomină albuminemia de 3,5-3 g/dl.

Compararea proporțiilor s-a făcut folosind testul statistic :

$$\chi^2_{(3-1)(2-1)} = \chi^2_2 = \sum \frac{(O_i - E_i)^2}{E_i} = \frac{(34-13,25)^2}{13,25} + \dots + \frac{(12-18,50)^2}{18,50} = 71,57$$

Pentru un nivel de semnificație $\alpha = 0,05$ avem valoarea de prag pentru distribuția χ^2 cu două grade de libertate pentru aria de $0,95$ de $5,99$. Deoarece $71,57$ este mai mare decât $5,99$, se respinge ipoteza H_0 , deci cei mai mulți euvolemici sunt din grupul A1 (valorile albuminei sunt între 3,5 și 3 g%) și cei mai mulți pacienți rămași hipovolemici sunt în grupul A2 (albumina având valori între 2,9 și 2,5 g%).

Valorile indicelui de protrombină

Am folosit de asemenea testul χ^2 pentru compararea celor două loturi din punct de vedere al valorilor indicelui de protrombină. Testul statistic este:

$$\chi^2_{(2-1)(2-1)} = \chi^2_1 = \sum \frac{(O_i - E_i)^2}{E_i} = \frac{(5-3,68)^2}{3,68} + \frac{(2-3,32)^2}{3,32} + \frac{(36-37,32)^2}{37,32} + \frac{(35-33,68)^2}{33,68} = 1,10$$

Pentru un nivel de semnificație $\alpha = 0,05$ avem valoarea de prag pentru distribuția χ^2 cu un grad de libertate pentru aria de $0,95$ de $3,84$. Deoarece $1,10$ este mai mic decât $3,84$, se acceptă ipoteza H_0 , deci din punct de vedere al indicelui de protrombină nu există diferențe semnificative statistic între cele două loturi.

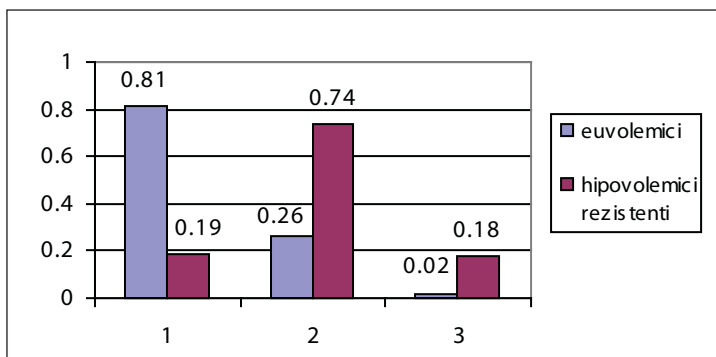
Distribuția în funcție de etiologia cirozei

Se compară frecvența de apariție a etiologiilor virale în cadrul celor două loturi. Prezența virusului C hepatic este exprimată prin: $z_{1-\alpha} = z_{0,90} = 1,28$ și $z = 3,32 > 1,28$, deci se găsește în zona de respingere.

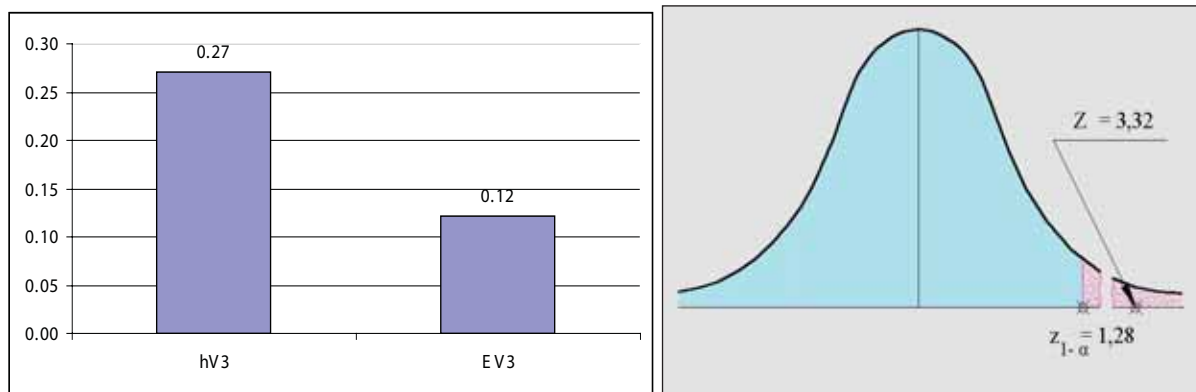
Se respinge ipoteza $H_0 : p_{hV3} = p_{EV3}$ și se acceptă că predomină semnificativ cu probabilitatea $p > 0,90$ grupul hV3.

Din punct de vedere al încărcăturii virale, pacienții cu virus C sunt dubli ca număr în lotul hipovolemicilor față de euvolemici (hV3 =10 față de EV3=5).

	k_i	n_i	Procent
hV3 (hipovolemici)	10	37	$p_{hV3} = \frac{10}{37} = 0,27$
EV3 (euvolemici)	5	41	$p_{EV3} = \frac{5}{41} = 0,12$



SCHEMA 1. Compararea celor două loturi în funcție de valorile albuminei



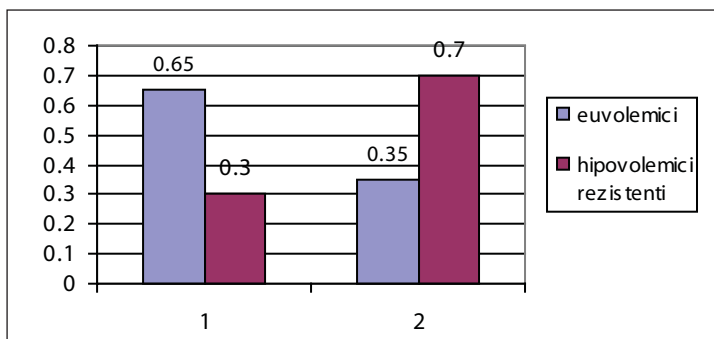
SCHEMA 2. Prezența virusului hepatitic C este semnificativ mai frecventă la pacienții nonresponsivi la hidratare sau poate fi considerată un factor de prognostic prost în evoluția pacienților cu ciroză hepatică și creștere a produșilor de retenție azotată.

Distribuția în funcție de valorile bilirubinei

Comparând cele două grupuri constatăm că pacienții euvolemici prezintă o bilirubină totală mai mică de 3mg/dl față de pacienții persistenți hipovolemici care au valoarea bilirubinei totale peste 3mg/dl. Acest lucru l-am și demonstrat statistic folosind testul χ^2 :

$$\chi^2_{(2-1)(2-1)} = \chi^2 = \sum \frac{(O_i - E_i)^2}{E_i} = \frac{(33 - 26,81)^2}{26,81} + \frac{(18 - 24,19)^2}{24,19} + \frac{(8 - 14,19)^2}{14,19} + \frac{(19 - 12,81)^2}{12,81} = 8,71$$

Pentru un nivel de semnificație $\alpha = 0,05$ avem valoarea de prag pentru distribuția χ^2 cu un grad de libertate pentru aria de 0,95 de 3,84. Deoarece 8,71 este mai mare decât 3,84, se respinge ipoteza H_0 , deci din punct de vedere al valorilor bilirubinei există diferențe semnificative statistic între cele două loturi; cei mai mulți euvolemici sunt în grupa pacienților la care bilirubina totală este < 3 mg%.



SCHEMA 3. Distribuția celor două loturi în funcție de valorile bilirubinei

2. Tipul Child-Pugh

La pacienții deveniți euvolemici predomină clasa Child B, iar la cei persistenți hipovolemici predomină clasa Child C. Aceasta a fost demonstrată statistic:

$$\chi^2_{(2-1)(2-1)} = \chi^2 = \sum \frac{(O_i - E_i)^2}{E_i} = \frac{(29 - 21,55)^2}{21,55} + \frac{(12 - 19,45)^2}{19,45} + \frac{(12 - 19,45)^2}{19,45} + \frac{(25 - 17,15)^2}{17,15} = 11,44$$

Pentru un nivel de semnificație $\alpha = 0,05$ avem valoarea de prag pentru distribuția χ^2 cu un grad de libertate pentru aria de 0,95 de 3,84.

Deoarece 11,44 este mai mare decât 3,84, se respinge ipoteza H_0 , deci din punct de vedere al tipului Child–Pugh există diferențe semnificative statistic între cele două loturi; **cei mai mulți hipovolemici sunt în grupa pacienților din clasa Child C.** Acest lucru arată și o evoluție mai proastă a pacienților persistent hipovolemici.

CONCLUZII

Centralizând datele obținute prin calculele statistice, riscul de persistență a hipovolemiei este mai mare la pacienții cu hipotrofie hepatică, albumină serică sub 3mg%, indice de protrombină sub 75%, la pacienții cu etiologie virală a cirozei hepatice; de asemenea, apartenența la clasa Child C reprezintă un factor de risc pentru persistența hipovolemiei. Cei 37 de pacienți care au rămas hipovolemici după încercarea de reechilibrare sunt cei la care diagnosticul de sindrom hepatorenal (SHR) este cel mai probabil. Pentru diagnosticul de certitudine al SHR am continuat investigarea, clinică și bioumorală. **33 de pacienți au îndeplinit criteriile de diagnostic stabilite de International Ascites Club (IAC) pentru sindromul hepatorenal.**

Evidențierea factorilor de risc pentru dezvoltarea sindromului hepatorenal este importantă, deoarece prognosticul afecțiunii deja instalate este sumbru, profilaxia fiind singura metodă terapeutică eficientă (6). În fața unui bolnav cu

ciroză hepatică, hipotrofie hepatică, albumină serică sub 3mg%, indice de protrombină sub 75%, etiologia virală a cirozei - în special cu virus hepatic C, apartenența la clasa Child C, clinicianul

ar trebui să ia în considerare riscul major de apariție a sindromului hepatorenal și să depună toate eforturile pentru evitarea elementelor care pot precipita apariția acestuia.

BIBLIOGRAFIE

1. **A Niculae, I Al Checheriță, I Peride, C David, Al Ciocâlțeu** – Prophylaxy and Treatment of Hepatorenal Syndrome, *Therapeutics, Pharmacology and Clinical Toxicology*, II/2010.
2. **K-U Eckardt** – Renal failure in liver disease, *Int Care Med*, 1999, 25:5-14.
3. **P Gines, M Guevara, V Arroyo, J Rodes** – Hepatorenal syndrome, *Lancet*, 2003, 362:1819-1827.
4. **M Hani, Martin L Wadei, Nasimul Ahsan Mai** – Hepatorenal Syndrome: Pathophysiology and Management, *Clin J Am Soc Nephrol*, 1, 2006, 1066-1079.
5. **D Levenson, K L Korecki** – Acute renal failure associated with hepatobiliary disease – in B M Brenner, J M Lazarus, *Acute Renal Failure*, New York, Churchill Livingstone, 1988, 535-580.
6. **A Niculae, I Al Checheriță, C David, Al Ciocâlțeu** – Profilaxia sindromului hepatorenal – metode de optimizare a dispensarizării pacienților cu ciroză hepatică, *Revista Medicală Română*, vol LVII II/2010.

REVISTA PRESEI MEDICALE INTERNAȚIONALE

Magic mushrooms may ease anxiety of cancer: study

The hallucinogen psilocybin – known by the street name magic mushrooms – may help ease the anxiety that often accompanies late-stage cancer, U.S. researchers said on Monday.

Cancer patients given a moderate dose of psilocybin – a hallucinogen with effects similar to LSD – were measurably less depressed six months after a single dose compared with a placebo. Patients seemed somewhat less anxious, they reported in the Archives of General Psychiatry.

The pilot study of 12 cancer patients was designed to prove that hallucinogenic drugs could be studied safely as a way to relieve the distress of advanced cancer.

It revives a promising field of study lasting from the 1950s to the early 1970s that suggested some patients experienced powerful and sustained improvement in mood and anxiety from hallucinogens.

Researchers said the studies were abandoned in the early 1970s when hallucinogenic drugs such as LSD – lysergic acid diethylamide – became widely used

on the streets, leading to strict federal laws regulating their use.

“Forty to 45 years ago, the culture was going through tremendous upheaval. These compounds were associated with a very politically active counterculture,” said Dr. Charles Grob of Harbor University of California Los Angeles Medical Center and the Los Angeles Biomedical Research Institute.

“It was something of a public health crisis. Everything had to be shut down,” Grob said in a telephone interview.

Federal law prohibits the use of the magic mushroom compound for any purpose. If it proves effective among late-stage cancer patients, U.S. regulators would need to make special accommodation for its use, Grob said.

‘TIMES HAVE CHANGED’

Grob’s study looked to see whether psilocybin could help ease some of the anxiety of dying cancer patients.

During the treatment phase of the study, patients were given a moderate dose of psilocybin and watched closely for six hours. They were told to lie still

with their eyes closed as they wore headphones and listened to soothing music.

During the placebo phase, each of the 12 patients received a dose of niacin – a vitamin that raises levels of good cholesterol – and given the same instructions.

The treatments were given in random order and neither the doctors nor the patients were told which compound was administered.

All the volunteers tolerated the treatment sessions well, with no signs of severe anxiety or a “bad trip.” Most patients showed a trend of improvement in their symptoms of anxiety and at six months, and there was a statistically significant improvement on one depression scale.

Grob said the pilot study proved the drug could be studied safely in cancer patients. He said two other academic research institutions in the United States – Johns Hopkins University in Baltimore and New York University – were doing similar studies using a slightly higher dose.

By Julie Steenhuisen
Sursa: Reuters