

Zespół wątrobowo-nerkowy - nowy paradygmat patofizjologiczny

Przez wiele lat zespół wątrobowo-nerkowy (HRS) był definiowany jako czynnościowa dysfunkcja nerek w przebiegu marskości, ostrej niewydolności lub alkoholowego zapalenia wątroby, potencjalnie odwracalna po udanym przeszczepieniu wątroby. Za podstawowe ogniwo patogenetyczne tego unikalnego, obciążonego dużą śmiertelnością zespołu uważa się poszerzenie łożyska trzewnego, ze spadkiem oporu naczyniowego, krążeniem hiperdynamicznym i wzrostem aktywności układów obkurczających naczynia, w tym przede wszystkim nerkowe, co prowadzi to do hipoperfuzji nerek, oligurii oraz zatrzymania sodu i wody. Jednakże, nowsze dane wykazują obecność zmian histopatologicznych w nerkach, przynajmniej u części pacjentów z HRS, co sugeruje udział innych czynników w patogenezie zespołu. W artykule omówiono pokrótce obecne poglądy na ten temat.

(NEFROL. DIAL. POL. 2015, 19, 173-175)

Hepatorenal syndrome – a new pathophysiological paradigm

For many years hepatorenal syndrome (HRS) has been defined as a functional renal failure in patients with liver cirrhosis, acute liver failure, or alcoholic hepatitis, potentially reversible after successful liver transplantation. The pathogenesis of this unique life-threatening condition comprises splanchnic arterial vasodilatation with a decreased systemic vascular resistance, hyperdynamic circulation and increased activity of vasoconstrictor systems, leading to renal vasoconstriction, kidney hypoperfusion with oliguria and sodium/water retention. However, due to a new data, at least in some patients, the kidneys are histologically not normal, and there are suggestions that the other causes of renal dysfunction and injury, like cholemic toxicity and inflammation may coexist. In the article this new pathophysiological paradigm for HRS is shortly reviewed.

(NEPROL. DIAL. POL. 2015, 19, 173-175)

Wstęp

Według obowiązującej do dziś definicji, mianem zespołu wątrobowo-nerkowego (HRS - *hepatorenal syndrome*) określa się potencjalnie odwracalny (czynnościowy) zespół kliniczny, występujący u chorych z marskością wątroby z wodobrzuszem, ostrą niewydolnością wątroby lub alkoholowym jej zapaleniem. Charakteryzuje się on: upośledzeniem czynności nerek, istotnymi zaburzeniami w obrębie układu sercowo-naczyniowego oraz znacznym wzrostem aktywności systemów wazoaktywnych ustroju. Jest to jedna z postaci ostrego uszkodzenia nerek u chorych z marskością wątroby, która odpowiada za 11-20% wszystkich jego przypadków i pojawia się u 30-49% chorych ze zdekompensowaną marskością wątroby [1-3]. W odróżnieniu od prostej przednerkowej niewydolności nerek np. w przebiegu odwodnienia, HRS jest następstwem zaawansowanych zmian hemodynamicznych, specyficznych dla nadciśnienia wrotnego i rokuje źle. Dotyczy to zwłaszcza HRS typu 1, gdzie średnie przeżycie od momentu rozpoznania wynosi jedynie ok. 2 tygodni. Choroba przybiera wówczas postać zespołu uszkodzeń wielonarządowych, z gwałtownie postępującą niewydolnością serca, wątroby oraz nerek i zwykle ma wyraźny związek z konkretnym czynnikiem wywołującym. W HRS typu 2, rokowanie jest nieco lepsze: przeżycie od momentu rozpoznania wynosi kilka do

kilkunastu miesięcy, co stwarza większe szanse na wykonanie przeszczepienia wątroby. W tej postaci na ogół nie znajduje się żadnego czynnika wywołującego, w obrazie klinicznym dominuje oporne na leczenie wodobrzusze, a niewydolność nerek jest umiarkowana i raczej stabilna.

Zmiany hemodynamiczne

Uważa się, że u podstaw HRS leżą zmiany hemodynamiczne, z zaburzeniem równowagi pomiędzy czynnikami rozkurczającymi i obkurczającymi naczynia. Wektory tych zaburzeń i ich nasilenie są różne w różnych obszarach naczyniowych.

Kluczowym zjawiskiem i zapoczątkującym ciąg zdarzeń patofizjologicznych wydaje się tu rozszerzenie łożyska trzewnego (Ryc. 1). Prowadzi do niego z jednej strony utrudnienie przepływu krwi przez marską wątrobę i nadciśnienie wrotne, a z drugiej strony - lokalna nadprodukcja tlenu azotu (NO), spowodowana aktywacją syntazy NO, zarówno pod wpływem mechanicznego drażnienia ściany naczynia, jak i endotoksyn, stresu oksydacyjnego i innych czynników [4]. Powstające krążenie oboczne powoduje, że cała masa wytwarzanych w przewodzie pokarmowym i krążeniu trzewnym substancji trafia bezpośrednio do krążenia systemowego. Początkowo, spadek oporu obwodowego jest kompensowany przez zwiększenie częstości i rzutu serca – jest to tzw. faza krążenia hiperdyna-

Joanna MATUSZKIEWICZ-ROWIŃSKA¹
Stanisław NIEMCZYK²

¹Katedra i Klinika Nefrologii, Dializoterapii i Chorób Wewnętrznych Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego w Warszawie
Kierownik:

Prof. dr hab. med. *Joanna Matuszkiewicz-Rowińska*

²Klinika Chorób Wewnętrznych, Nefrologii i Dializoterapii Wojskowego Instytutu Medycznego w Warszawie
Kierownik:

Prof. dr hab. med. *Stanisław Niemczyk*

Słowa kluczowe:

- marskość wątroby
- dysfunkcja nerek
- nefropatia walczków żółciowych

Key words:

- hepatic cirrhosis
- renal dysfunction
- bile cast nephropathy

Adres do korespondencji:

Joanna Matuszkiewicz-Rowińska
Katedra i Klinika Nefrologii, Dializoterapii i Chorób Wewnętrznych WUM w Warszawie
02 097 Warszawa; ul. Banacha 1a
tel. +22 599-26-58;
fax.+22 599-16-58
e-mail: jrowinska@gmail.com
nefrologia@wum.edu.pl

micznego. Do tego momentu efektywna objętość krwi krążącej pozostaje prawidłowa. Jednak, wraz z progresją choroby wątroby, rozszerzenie naczyń trzewnych nasila się i mechanizmy te okazują się niewystarczające. Wówczas rozwija się stan efektywnej hipowolemii z niskim ciśnieniem tętniczym i – klasycznie - aktywacją trzech potężnych układów: renina-angiotensyna-aldosteron (RAAS), układu sympatycznego i hormonu antydiuretycznego (ADH).

Aktywacja układu sympatycznego oraz RAAS przywraca prawidłowe lub prawie prawidłowe ciśnienie tętnicze, ale prowadzi do zatrzymania sodu oraz wody i tworzenia się wodobrzusza. Zwiększona synteza ADH nasila dodatkowo retencję wolnej wody i jest przyczyną – pojawiającej się w późniejszych stadiach choroby - hiponatremii z rozcieńczenia. Krążenie trzewne, ze względu na wysoki poziom NO, jest jako jedyne wybiórczo odporne na skurczowe działanie angiotensyny II, noradrenaliny i ADH. W związku z tym, utrzymanie centralnego ciśnienia tętniczego na poziomie zapewniającym dopływ krwi do serca, odbywa się dzięki obkurczeniu innych, poza trzewnych obszarów łożyska naczyniowego – m.in. nerek i mózgu. Skurcz naczyń nerkowych nasila się w miarę postępu marskości wątroby i w schyłkowych jej stadiach dochodzi do znacznego pogorszenia się perfuzji nerek, ze wzrostem stężenia kreatyniny i rozwojem HRS.

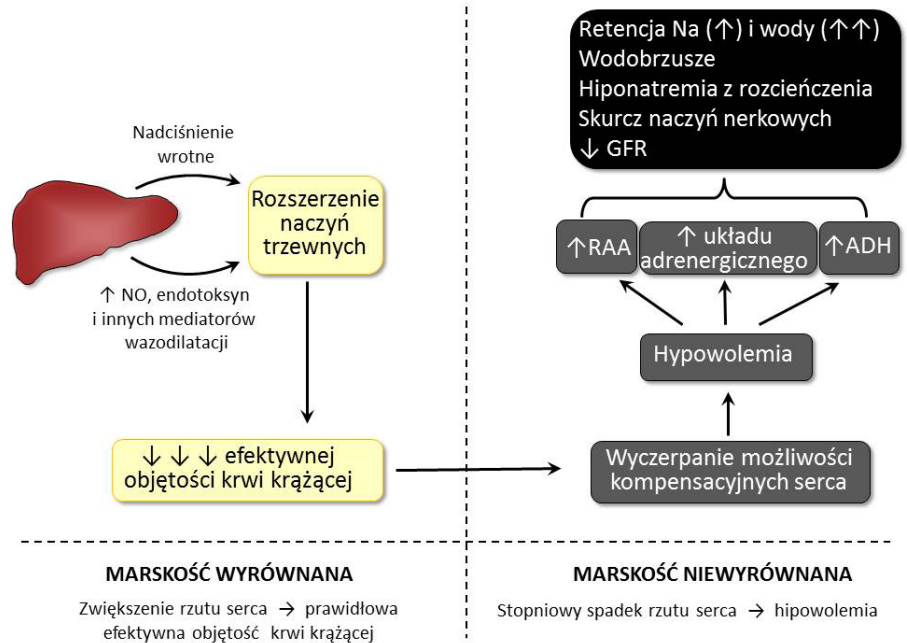
Nowe koncepcje patofizjologiczne

W ostatnich latach sugeruje się, że HRS nie jest jedynie wazomotoryczną nefropatią [5]. Przemawia też za tym fakt, że intensywne leczenie farmakologiczne za pomocą terlipresyny z jednoczesnym wypełnieniem łożyska naczyniowego nie jest w stanie odwrócić zaburzeń u blisko 40% chorych [6,7]. Coraz więcej danych wskazuje na to, że w patofizjologii zespołu biorą udział inne czynniki, takie jak: toksyczność kwasów żółciowych, działanie mediatorów zapalnych i wysokie ciśnienie śródbrzusze. Dane te podważają dotychczas panujący pogląd, że niewydolność nerek w HRS ma jedynie czynnościowy charakter, przynajmniej u części chorych. Za obecnością zmian strukturalnych w nerkach mogłyby też przemawiać obserwacje transplantologów, którzy opisywali utrzymywanie się niewydolności nerek w sporym odsetku chorych z HRS po zabiegu przeszczepienia wątroby [8].

Nefropatia wałeczków żółciowych

Uszkodzenie hepatocytów powoduje znaczny wzrost stężenia kwasów żółciowych w komórkach wątroby i w surowicy, co prowadzi do wzmożonego wydalania ich z moczem. Stężenie to, które we krwi wrotnej zdrowych osób wynosi 1-10 $\mu\text{mol/l}$, u chorych z marskością wątroby wzrasta do 500-800 $\mu\text{mol/l}$, a dobowe wydalanie z moczem, zamiast 1-10 μmol sięga 200 μmol [9].

Kwasy żółciowe, zwłaszcza hydrofobne (deoksycholowy, chenodeoksycholowy, taurodeoksycholowy), fizjologicznie skierowane na trawienie spożytych pokarmów, są bardzo toksyczne dla komórek ustroju, w tym komórek cewek nerkowych. Ich kumulacja w dystalnych segmentach nefronu, prowadzi



Rycina 1
Zaburzenia hemodynamiczne w HRS.
Hemodynamical changes in HRS.

m.in. dezintegracji błon komórkowych, do hamowania wymienników błonowych, w tym sodowo-wodorowego i do zwiększonej generacji wolnych rodników tlenu w mitochondriach komórek cewek, neutrofilów i makrofagów [10]. Wysokie stężenia kwasów żółciowych mogą również powodować dysfunkcję cewek proksymalnych, która zwykle ustępuje po ich normalizacji. Słaba rozpuszczalność kwasów żółciowych w wodzie i niskie pH w cewkach dystalnych sprzyja ponadto tworzeniu się wałeczków w ich świetle. Toksyczna może być też sama bilirubina w wysokich stężeniach. Badania eksperymentalne wykazują, że po trzydniowym zamknięciu przewodu żółciowego wspólnego u myszy, zmiany są widoczne już po okresie 3 tygodni [11]. Nerki są małe, o nierównej pozaciąganej powierzchni i zielonkawym kolorze. W obrazie mikroskopowym widać włóknienie śródmiąższu, poszerzenie cewek nerkowych i wałeczki w cewkach zbiorczych oraz dystalnych. W dystalnych częściach nefronu widoczna jest dezintegracja komórek nabłonka, z utratą ciągłości błon podstawnych i przeciekiem kwasów żółciowych do śródmiąższu nerki. Stwierdzono tam również zwiększenie ekspresji mRNA dla kolagenu alfa1 i dla TGF-beta1 [11].

Niezwykle interesującym faktem jest, że pierwszy opis zmian w nerkach u ludzi z żółtaczką pojawił się blisko 120 lat temu. Jego autor, słynny niemiecki internista i chirurg, dr Henrich Quinke, opisał ziarniste złogi pigmentu w komórkach ludzkich cewek krętych i pętach Henlego, z ich obrzękiem, utratą rąbka szczoteczki i ogniskową martwicą, oraz zielono-brunatne wałeczki w ich świetle, wprowadzając nazwę *cholemic nephrosis* [12]. Jednostka ta została niestety szybko zapomniana i wprawdzie w ciągu kolejnego stulecia pojawiały się pojedyncze opisy przypadków, jednakże pozostały one bez większego echa. Dopiero w 2013 roku, ukazała się pierwsza analiza obejmująca 44 badań histopatologicznych, w tym 41

uzyskanych w wyniku autopsji i 3 drogą biopsji u pacjentów z żółtaczką i dysfunkcją wątroby [13]. Spośród badanych, u 24 chorych stwierdzono wałeczki żółciowe w cewkach dystalnych, a w cięższych przypadkach także w cewkach proksymalnych. Były one obecne u 11 z 13 przypadków HRS i we wszystkich 10 przypadkach marskości wątroby. Obecność wałeczków żółciowych korelowała z wysokim stężeniem bilirubiny.

Stan zapalny

Podstawy patofizjologiczne wpływu stanu zapalnego na czynność nerek u chorych z marskością wątroby są w dużej mierze niejasne. Jedną z hipotez jest przemieszczanie się bakterii z jelit do krążenia wrotnego, często obserwowane u chorych z marskością wątroby, a następnie stymulacja przez nie odpowiedzi zapalnej ustroju, z uwolnieniem prozapalnych cytokin i endotoksyn bakteryjnych [14,15]. Masywne uwolnienie mediatorów zapalnych wywołuje u części chorych ogólnoustrojową reakcję zapalną (SIRS - *Systemic Inflammatory Response Syndrome*), która nasila wazodilatację trzewną, a jednocześnie prowadzi do dysfunkcji/uszkodzenia narządów m.in. nerek. W badaniu Thabut i wsp., cechy SIRS stwierdzono u ok. 40% chorych z marskością wątroby i czynnościową niewydolnością nerek, bez względu na obecność infekcji [16]. Z kolei Bellot i wsp. opisali obecność krążącego DNA bakteryjnego u blisko 40% chorych bez cech jawnej infekcji; wszyscy z nich mieli niewyrównaną marskość wątroby z wodobrzuszem [17]. Wykazano również, że podanie takim chorym norfloksacyliny w celu wyjałowienia przewodu pokarmowego skutkuje obniżeniem stężenia TNF- α , złagodzeniem zaburzeń hemodynamicznych i poprawą czynności nerek [18, 19].

U chorych z marskością wątroby i dysfunkcją nerek stwierdzono wysokie stężenia w moczu receptorów toll-podobnych 4 (TLR – *toll-like receptors-4*), odpowiedzialnych za wywołanie reakcji zapalnej przez patogeny

bakteryjne, oraz zwiększoną ekspresję w nerce TLR4 i kaspazy 3, wywołującej apoptozę komórek [20]. Inni opisywali wzrost stężenia markerów uszkodzenia cewek w moczu (beta-2-mikroglobuliny i lipokaliny związanej z żelatynazą neutrofilii - NGAL) oraz w surowicy (NGAL) u pacjentów z rozpoznaniem HRS [21].

Wysokie ciśnienie śródbrzuszne

Rola wysokiego ciśnienia w rozwoju HRS jest niejasna. Jego udział sugerują wyniki badań eksperymentalnych, w których wstrzyknięcie myszom czterochloru węgla, z podniesieniem ciśnienia śródbrzusznego powyżej 10 cm H₂O, powodowało nie tylko wzrost stężenia kreatyniny w surowicy, ale również zmiany histopatologiczne w nerkach, z naciekami zapalnymi w ich śródmiąższu i zwężeniem światła cewek, a przy ciśnieniu >20 cm H₂O, z przekrwieniem miąższu i obecnością w cewkach nerkowych wałeczków [22]. Te spostrzeżenia, jeśli są prawdziwe wymagają potwierdzenia w kolejnych badaniach.

Czynniki wywołujące HRS typu 1

Typowy rozwój i przebieg zespołu HRS typu 2 można przedstawić za pomocą linii prostej, mniej lub bardziej pochylonej ku dołowi. U chorego stopniowo postępuje dekompensacja marskości wątroby, rozwija się wodobrzusze, początkowo wrażliwe na leki moczopędne, potem na nie odporne. Na tym etapie dochodzi do aktywacji mechanizmów adaptacyjnych, w tym wzrostu wydzielania wazopresyny powodującego hiponatremię i rozwija się pełnoobjawowy HRS typu 2. Chory albo otrzymuje przeszczep wątroby, albo umiera w ciągu kilku – kilkunastu miesięcy. W czasie tego procesu, stanowiącego *continuum*, mogą pojawiać się różne zdarzenia kliniczne, nasilające opisane zmiany patofizjologiczne i przyspieszające

przebieg – tzw. czynniki wywołujące. Należą do nich przede wszystkim: infekcje bakteryjne, z samoistnym zapaleniem otrzewnej na czele, krwotok z przewodu pokarmowego, zbyt intensywne odwodnienie lub wysokoobjętościowa paracenteza, zapalenie wątroby i niewydolność serca [1]. Wskutek ich działania może dojść do HRS typu 1, czyli gwałtownego rozwoju niewydolności wielonarządowej. Wówczas chorego może uratować jedynie szybka interwencja, zwykle z przeszczepieniem wątroby.

Piśmiennictwo

1. Wong F: Recent advances in our understanding of hepatorenal syndrome. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2012; 9: 382-391.
2. Ginès P, Guevara M, Arroyo V, Rodés J: Hepatorenal syndrome. *Lancet* 2003; 362: 1819-1827.
3. Low G, Alexander GJM, Lomas DJ: Hepatorenal syndrome: aetiology, diagnosis, and treatment. *Gastroenterol Res Pract.* 2015; 2015: 1-11.
4. Hu LS, George J, Wang JH: Current concepts on the role of nitric oxide in portal hypertension. *World J Gastroenterol.* 2013; 19: 1707-1717.
5. Adebayo D, Morabito V, Davenport A, Jalan R: Renal dysfunction in cirrhosis is not just a vasomotor nephropathy. *Kidney Int.* 2015; 87: 509-515.
6. Fabrizi F, Dixit V, Martin P: Meta-analysis: terlipressin therapy for the hepatorenal syndrome. *Aliment Pharmacol Ther.* 2006; 24: 935-944.
7. Nazar A, Pereira GH, Guevara M, Martín-Llahi M, Pepin MN, et al: Predictors of response to therapy with terlipressin and albumin in patients with cirrhosis and type 1 hepatorenal syndrome. *Hepatology* 2010; 51: 219-226.
8. Marik PE, Wood K, Starzl TE: The course of type 1 hepato-renal syndrome post liver transplantation. *Nephrol Dial Transplant.* 2006; 21: 478-482.
9. Bomzon A, Holt S, Moore K: Bile acids, oxidative stress, and renal function in biliary obstruction. *Semin Nephrol.* 1997; 17: 549-562.
10. Bomzon, Payne CM, Crowley-Weber CL, Dvorak K, Bernstein C, et al: Mitochondrial perturbation attenuates bile acid-induced cytotoxicity. *Cell Biol Toxicol.* 2005; 21: 215-231.
11. Fickert P, Kronen E, Polheimer MJ, Thueringer A, Moustafa T, et al: Bile acids trigger cholemic nephropathy in common bile-duct-ligated mouse. *Hepatology* 2013; 58: 2056-2069.
12. Quincke H, in: Nothnagel H, *Spezielle Pathologie und Therapie.* Vienna 1899, 18: 63.
13. Slambrouck CM, Salem F, Meehan SM, Chang A: Bile cast nephropathy is a common pathologic finding for kidney injury associated with severe liver dysfunction. *Kidney Int.* 2013; 84, 192-197.
14. Bellot P, Francés R, Such J: Pathological bacterial translocation in cirrhosis: pathophysiology, diagnosis and clinical implications. *Liver Int.* 2013; 33: 31-39.
15. Fukazawa K, Lee HT: Updates on hepato-renal syndrome. *J Anesth Clin Res.* 2013; 4: 1-8.
16. Thabut D, Massard J, Gangloff A, Carbonell N, Francoz C, et al: Model for end-stage liver disease score and systemic inflammatory response are major prognostic factors in patients with cirrhosis and acute functional renal failure. *Hepatology* 2007; 46: 1872-1882.
17. Bellot P, Garcia-Pagán JC, Francés R, Abrales JG, Navasa M, et al: Bacterial DNA translocation is associated with systemic circulatory abnormalities and intrahepatic endothelial dysfunction in patients with cirrhosis. *Hepatology* 2010; 52: 2044-2052.
18. Tazi KA, Moreau R, Hervé P, Dauvergne A, Cazals-Hatem D, et al: Norfloxacin reduces aortic NO synthases and proinflammatory cytokine upregulation in cirrhotic rats: role of Akt signaling. *Gastroenterology* 2005; 129: 303-314.
19. Fernández J, Navasa M, Planas R, Montoliu S, Monfort D, et al: Primary prophylaxis of spontaneous bacterial peritonitis delays hepatorenal syndrome and improves survival in cirrhosis. *Gastroenterology* 2007; 133: 818-824.
20. Shah N, Mohamed FE, Jover-Cobos M, Macnaughtan J, Davies N, et al: Increased renal expression and urinary excretion of TLR4 in acute kidney injury associated with cirrhosis. *Liver Int.* 2013; 33: 398-409.
21. Gungor G, Ataseven H, Demir A, Solak Y, Gaipov A, et al: Neutrophil gelatinase-associated lipocalin in prediction of mortality in patients with hepatorenal syndrome: a prospective observational study. *Liver Int.* 2013; 34: 49-57.
22. Chang Y, Qi X, Li Z, Wang F, Wang S, et al: Hepatorenal syndrome: insights into the mechanisms of intra-abdominal hypertension. *Int J Clin Exp Pathol.* 2013; 6: 2523-2528.