

Clinica de pediatrie din Tg.-Mureș (cond.: prof. Gh. Puskás, doctor-docent)

**CONSIDERAȚII ACTUALE
ASUPRA VECHIULUI SINDROM HEPATO-RENAL**

Gh. Puskás, C. Rusnac, Ecaterina Puskás, Felicia Dulău

Progresele care apar la anumite intervale de timp în domeniul metodelor de investigație paraclinică și interpretările patogenice noi care se fac pe baza acestora, determină în mod necesar, reluarea periodică în discuție a unor probleme de patologie, mai vechi și controversate. În lumina rezultatelor obținute își capătă confirmarea ipoteze formulate cu ani în urmă și sînt reactualizate observații de mult uitate sau dimpotrivă, sînt infirmate noțiuni altădată la modă și revizuiti termenii care nu mai corespund stadiului actual al cunoștințelor medicale.

O asemenea problemă viu discutată în literatura de specialitate din ultimii ani, a fost și aceea a răsunețului renal al îmbolnăvirilor hepato-biliare, ceea ce în concepția clasică se traducea prin noțiunea de sindrom hepato-renal (SHR). Cercetările din ultimul deceniu au permis clasificarea „solidarității morfo-funcționale” a ficatului și rinichilor, pe variate și numeroase planuri patologice, descifrînd aspecte inedite de suferință comună a celor două parenchime. O dată cu dezmembrarea acestei asocieri morbide în afecțiuni cu etiopatogenie și aspecte clinice distincte, însăși termenul de SHR, de la început impropriu și pînă la urmă depășit, a trebuit să fie în mod implicit înlăturat.

Într-adevăr, s-a constatat că suferința concomitentă a ficatului și rinichilor se poate dezvolta în condiții patologice foarte variate, deși simultan, uneori independentă una de alta și în nici un caz prin intermediul vreunui factor specific (nefrotoxină hepatică), așa cum în mod greșit părea să sugereze vechea noțiune de SHR.

Dar, abstracție făcînd de acest termen, asupra căruia vom mai reveni, suferința hepato-renală este o realitate care nu poate fi ignorată și care se discută de foarte multă vreme, atît pe baza unor observații clinice cît și a unor cercetări de laborator și date experimentale. Ea este urmarea transpunerii pe plan patologic a raporturilor funcționale, fiziologice, care există între cele două organe cu privire la reglarea (în sens de echilibru) a tuturor metabolismelor organice: sinteza proteinelor, sinteza ureei și amoniacului, a acidului uric și creatininei, funcția de detoxificare și ceto-litică, balanța hidrică și minerală.

Relațiile patologice dintre ficat și rinichi au fost însă diferit interpretate de către autori și care s-au ocupat cu studiul lor. Astfel, o bună parte din clinicieni și cercetători (*Bartlett, Boyce, Caroli, Garlock, Heyd, Oettel, Waters ș. n.*) au adus argumente în sprijinul ipotezei unei participări importante și directe, chiar dacă nu totdeauna dovedită, a ficatului în suferința hepato-renală. Alți autori (*Lassen, Martini, Moeller, Rona, Siegler, Köppich ș. a.*), supunînd rezultatele experimentale și datele clinice unei critici ascuțite, ajung la concluzia că rolul ficatului în coafectarea rinichiului este minim și în nici un caz direct, alți factori patogenici intervenind în declanșarea suferinței renale. Această dispută care durează de peste 100 de ani, în ultimul timp pare să se fi încheiat, în favoarea celei de a doua categorii de cercetători.

Noi vom încerca în cele ce urmează să reactualizăm problema, extrem de interesantă, sintetizînd atît observațiile mai vechi, de interes istoric, care au dus la constituirea noțiunii de SHR, cît și cele mai noi cercetări care au permis înlucuirea ei, pentru a schița la urmă tabloul actual al suferințelor hepato-renale.

Din punct de vedere istoric, prima referire la această problemă aparține lui *Rokitansky*, care în 1842, atrage atenția asupra unor tulburări renale la bolnavii cu comă hepatică. În 1882 *Lancereaux* pune în evidență participarea rinichiului în icterele grave, iar *Richardiere*, în 1890, vorbește cel dintâi de hepato-nefrită, înțelegând prin aceasta alterarea simultană anatomică și funcțională a celor două parenchime, ceea ce este valabil și astăzi. În 1911 *Clairmont* și *Haberer* descriu oligo-anuria după intervenții pe căile biliare, iar *Rufanov*, tot la „hepato-renali chirurgicali”, descrie în 1925 necroza corticală și modificări degenerative ale tubulilor renali, ceea ce confirmă în 1927 și *Furtwaengler*. Pornind de la observații similare (4 cazuri de anurie după colecistectomie și 1 caz de anurie după traumatism hepatic) *Helwig* și *Schultz*, în 1932, utilizează pentru prima dată termenul de SHR, incriminând în patogenia lui acțiunea unei nefrotroxine eliberată de parenchimul hepatic îmbolnăvit. Ulterior, clinicienii francezi *Vague* (în 1935) și *Derrot* (în 1937), atrag atenția asupra hiperazotemiei din cursul infecțiilor biliare, după ce tot în 1935, *Varela-Fuentes* și *Rubino* descrieseră retenție azotată crescută în hepatitele acute.

Autorii anglo-saxoni și-au adus și ei contribuția la această problemă. Astfel, *Waters* și *Parham* în 1922, *Boyce* și *Mc. Fetridge* în 1931, *Bartlett* în 1933, *Garlock* și *Klein* în 1938, *Heyd* în 1943, etc. vorbesc de „cholemic nephrosis”, „liver death”, „so called hepatorenal syndrom” etc.

Dar, autorul care a studiat cel mai bine SHR, încercând să-i fixeze cadrul nosologic și patomecanismul, a fost *Nonnenbruch* (1939). În cercetările sale clinice și experimentale, el a constat, în cursul unor afecțiuni hepato-biliare bine determinate, o simptomatologie renală (oligurie, azotemie, hipostenurie) uneori gravă, mergând pînă la uremie, însă fără corespondență anatomică din partea aparatului urinar. Aceste constatări i-au servit drept model în descrierea „insuficienței renale extrarenale” și l-au determinat să dea pentru SHR următoarea definiție: „Se poate vorbi de o astfel de stare cînd apar tulburări renale, pe lângă o afecțiune hepatică accentuată, bine determinată anatomic”. Din punct de vedere patogenetic, *Nonnenbruch* considera că acest sindrom este probabil expresia unei tulburări metabolice „non elucidată”.

Prima încercare de a găsi o denumire mai adecvată, cel puțin pentru o parte a suferințelor hepato-renale, este aceea a lui *Caroli* din 1945, care consideră mai nimerit termenul de „angiocolită uremigenă”, pentru insuficiența renală din cursul afecțiunilor biliare, decît vechea noțiune de SHR. Reluînd în 1952 aceeași problemă, *Varela-Fuentes* propune înlocuirea termenului de mai sus cu acela de „hiperazotemie bilio-septică”. De fapt, frecvența mare a fenomenelor de insuficiență renală acută în cursul stărilor infecțioase grave, hepato-biliare a sugerat autorilor de mai sus și ideea unui alt mecanism patogenetic pentru SHR și anume, bazat nu pe acțiunea unei nefrotroxine hepatice ci pe efectul nefropatogen al tulburărilor circulatorii și dezechilibrului hidro-electrolitic din aceste stări.

Cercetări experimentale în direcția reproducerii la animale a unui SHR au întreprins *Oettel* în 1955 și *Tendelo* în 1957, primul injectînd triturat de ficat bolnav, al doilea formol.

O serie de autori maghiari, printre care cităm pe *Rona* și *Jellinek* în 1952, *László* și *Gáll* în 1953, *Siegler* și *Faludi* în 1955 și *Renyi-Vámos* în 1966, au efectuat de asemenea cercetări clinice, anatomo-patologice și experimentale în SHR, aducînd contribuții de seamă la elucidarea tabloului simptomatic și morfologic. Astfel, ei semnalează (ca și *Caroli*, *Oettel* și *Lassen*, mai înainte) prezența exclusivă sau dominantă a leziunilor tubulare în diferitele afecțiuni hepato-biliare, leziuni care sînt identice cu cele descrise în cazurile de ischemie renală consecutivă stărilor de șoc de origine variată, inclusiv hepatică.

În literatura română, s-au ocupat cu această problemă *Băltăceanu* în 1952, *Hațieganu* în 1957, *Gavrilăscu* în 1958, *Köppich* în 1960 și 1966 și de asemenea *Pop* în 1964. *Hațieganu* considera SHR ca „o suferință hepatică alterativă și o suferință

renală funcțională", adăugînd că „în raport cu durata dereglării funcției renale, funcționalul poate trece în morfologic, hepato-renalul devenind astfel un hepato-nefritic”. *Gavrilescu* și colab. au demonstrat pe bolnavi hepato-biliari cu suferință renală concomitentă că factorii etiopatogenici care intervin în producerea insuficienței renale acute sînt tulburările hidroelectrolitice (pierderea de apă și sare) și colapsul vascular cu consecințele sale neuroreflexe asupra circulației renale. *Pop* și colab. aduc de asemenea contribuții importante la explicarea leziunilor renale, cu deosebire în trei grupe de afecțiuni: angiocolite acute, colecistite cronice și ciroze hepatice.

În sfîrșit, *Köppich* este primul autor și hepatolog român cu autoritate în materie, care s-a ridicat încă din 1960 împotriva noțiunii de SHR, pe care o consideră depășită și inadecvată stadiului actual al cunoștințelor noastre. La cazurile studiate — bolnavi litiazici, colangitici, cu neoplasme hepatice metastatice sau chist hidatic supurat — suferința renală s-a tradus printr-o insuficiență acută, secundară, cu aspectul clinic și biologic al așa-zisului rinichi de șoc, fără să poarte vreo amprentă a legăturii hepatice. Această lipsă de specificitate a răspunsului renal reiese și din faptul că o stare de suferință renală poate lua naștere și în cadrul altor maladii, inclusiv traumatisme, care antrenează o stare gravă de șoc și consecutiv tulburări ale funcției renale. Din acest punct de vedere, folosirea termenului de SHR, care lasă falsa impresie a unei legături particulare între ficat și rinichi, riscă chiar să îndrume în mod greșit diagnosticul și implicit terapeuțica, derutînd pe medic.

În 1962, *Martini*, plecînd de la aceeași premiză, că SHR face parte dintre termenii care nu mai trebuie utilizați în medicină, propune următoarea clasificare a suferințelor hepato-renale:

1. Atingere hepato-renală concomitentă de natură toxică sau infecțioasă (leptospirozele, intoxicația cu tetraclorură de carbon, intoxicația cu ciuperci, eclampsia, amiloidoza, carența alimentară și sarcoidoza Boeck).

2. Hiperazotemii în afecțiunile căilor biliare („angiocolita uremigenă”).

3. Glomerulonefrite în ciroza hepatică.

4. Insuficiența renală terminală din ciroza hepatică și din hepatitele grave.

Mai recent, în 1966, *Köppich* reluînd problema sistematizării acestor asocieri patologice, adaugă la cele 4 categorii de mai sus și a 5-a, cuprinzînd afecțiuni reno-urinare în hepatopatii, cu sau fără insuficiență renală, și care se trădă numai prin modificări ale sedimentului urinar.

Încercînd în continuare să caracterizăm sumar grupele de suferință hepato-renală cuprinse în clasificarea lui *Martini*, completată de *Köppich*, ne vom rezuma numai la înregistrarea unor aspecte mai noi, care au rezultat din revizuirea și îmbogățirea cunoștințelor noastre anterioare. De pildă, în ce privește hepato-nefritele (grupa 1-a), se remarcă ponderea crescută a etiologiei toxice, condiționată de dezvoltarea procesului de industrializare a economiei (intoxicații profesionale cu tetraclorură de carbon, intoxicații accidentale cu insecticide organo-fosforice etc.). Dintre cauzele infecțioase, septicemiile cu puncte de plecare și etiologii diferite, sînt cele care determină mai frecvent leziuni hepato-renale concomitente. Din punct de vedere practic însă, grupul suferințelor bilio-renale este cel mai important, atît pentru chirurghi cît și pentru interniști. Elucidarea patogenezei insuficienței renale din acest grup de afecțiuni — prin identificarea ei cu cea a insuficienței renale acute în general — a contribuit în cea mai mare măsură la apusul noțiunii de SHR. Așa cum reiese din literatura, foarte bogată, atît străină cît și din patrie, fondul clinic al acestei asocieri patologice este suferința biliară, adeseori coledociană cu complicații mecanice sau (și) infecțioase frecvente. Hiperbilirubinemia este crescută ca și fosfatazele alcaline, în schimb probele hepatice sînt normale sau ușor modificate; leucocitoza mai mult sau mai puțin importantă. În cursul evoluției apare în majoritatea cazurilor un sindrom de șoc cu frison, febră, scăderea tensiunii arteriale și oligo-anurie cu densitate urinară variată. În cazurile

mai grave cu hipostenurie. Pe scurt, unei colecistopatii grave i se asociază invidios o insuficiență renală acută, tradusă prin hiperazotemie și oligo-anurie.

Modificările renale morfologice nu sînt specifice; semne de intumescență tubulare a epitelului tubular, tabloul nefrozei coleemice, uneori modificări tubulare degenerative mergînd pînă la necroză, altele aspect de nefropatie tubulointerstitală. De remarcat absența modificărilor glomerulare (15, 16, 20).

În privința glomerulonefritei la cirofici este clasică referirea la lucrările lui Patek și colab. (25) care, într-o serie de 200 observații de ciroză, înregistrează diferite aspecte ale glomerulonefritei în 14 cazuri (7%). Această incidență relativ crescută nu este totuși suficient de convingătoare (nici pentru autorii ei) ca să se poată admite existența unei corelații între cele două afecțiuni.

În mod deosebit a fost studiată, în ultimul deceniu, insuficiența renală la cirofici. Pornind de la considerente patogenice, Köppich descrie în cadrul cirozei hepatice două tipuri de insuficiență renală: insuficiența renală cronică, consecință a unei afecțiuni renale cronice asociate și insuficiența renală de tip acut, cuprinzînd la rîndul său două variante (insuficiența acută declanșată prin complicații ale cirozei și sindromul de insuficiență renală terminală).

În cazul cirozei hepatice, asociată cu o nefropatie cronică, perturbarea funcției renale poartă amprenta insuficienței renale cronice.

Insuficiența renală acută declanșată prin complicații ale cirozei — hemoragii, infecții — poate apărea într-un stadiu încă neavansat al bolii de fond. În ultimă analiză se conturează cortegiul simptomatic al rinichiului de șoc, în contextul particular al hepatopatiei cronice.

Sindromul de insuficiență renală terminală vine să încheie tardiv, istoria naturală a unor cirofici scăpați de coma hepatică și de hemoragiile digestive, grație progreselor terapiei în acest domeniu. Cercetările din ultimii ani (20, 25, 26, 27, 28) au pus într-o lumină nouă acest capitol de hepatologie, atît din punct de vedere teoretic cît și practic, terapeutic.

Patogenia acestui sindrom se interpretează actualmente prin prisma tulburărilor circulatorii proprii cirozei hepatice. Hipertensiunea portală, cu stagnarea unei cantități importante de sînge în teritoriul vascular splanhnic, amenință cu scăderea volumului plasmatic din circulația sistemică și diminuarea volumului plasmatic eficient. Drept reacție de adaptare la această tendință, organismul răspunde cu creșterea volumului total plasmatic, decît se realizează o hipervolemie, care — ținînd seama de distribuția patologică existentă — are un caracter relativ. Orice diminuare a acestei hipervolemii salutare riscă să ducă la perturbări viscerale, cu repercursiune renală importantă. Hipotensiunea arterială (moderată în general) și hipovolemia sistemică antrenează scăderea irigației renale. Filtratul glomerular scade și coborînd sub nivelul critic (20—25 ml/min.) determină hiperazotemie, hiponatremie, hiperpotasemie, oligurie extremă și deznodămînt fatal. Natura acestor tulburări electrolitice nu este încă elucidată. În general, se susține că hiponatremia s-ar instala prin reținerea excesivă de apă (hiponatremie de diluție), iar distribuția patologică a ionilor s-ar datora perturbării permeabilității membranei celulare cu ieșirea K^+ intracelular și intrarea în celulă a Na^+ (transmineralizare).

Cercetări clinice remarcabile (20, 25, 26, 27) au demonstrat realitatea evoluției cirozelor hepatice în trei stadii:

— stadiul I: ciroză hepatică fără sindrom hidropigen. Acest stadiu se suprapune stadiului anascitic clasic;

— stadiul II: ciroză hepatică cu sindrom hidropigen (ascită-edeme), dar fără modificări marcate ale filtrației glomerulare și ale ionogramei și fără retenție azotată;

— stadiul III: ciroză hepatică cu insuficiență renală. Acest stadiu nu are corespondent în clasificarea veche. Se caracterizează prin sindromul de insuficiență renală terminală descris mai sus.

Ca factor: precipitanți ai apariției acestui sindrom, au fost incriminați atât hemoragia, infecțiile intercurrente, insuficiența hepatică progresivă, cât și măsurile terapeutice banale, menite să combată ascita (diuretice, paracenteze). Astfel, trebuie să avem în vedere în special diureticele tiaزيدice, care acționează prin natriurie și care prin scăderea fluxului renal sînt chiar contraindicate la cirozicii cu tendință la creșterea azotemiei. După unii, frecvența accidentelor hiperazotemice este mult mai mare după diuretice decît după paracenteză, exceptînd bineînțeles paracentezele masive „de necesitate”, care s-au dovedit că tulbură în cel mai înalt grad echilibrul renal al bolnavilor ciroțici. De aici indicația unor paracenteze mici și distanțate. Îndeosebi în prezența hemoragiei sau infecției orice sustragere de lichid este contraindicată, iar insuficiența circulatorie dictează chiar încercarea de a o corecta prin administrare de sînge. S-a pus în discuție și aplicarea hemodializei sau a dializei peritoneale în combaterea retenției azotate și în special a hiperpotasemiei (16).

În sfîrșit, ultima grupă a suferințelor hepato-renale, modificările sedimentului urinar la ciroțici și în special hematuria, poate pune probleme dificile de diagnostic. Unii autori consideră că este vorba de o simplă coincidență, alții o interpretează ca o expresie particulară a hipertensiunii portale. Cît privește semnele de infecție a căilor urinare la bolnavii ciroțici, merită să fie reținute datele mai recente din literatură (32), potrivit cărora hipokalemia (prin perturbarea unor procese enzimatiche ale epiteliului tubular) favorizează grefarea infecțiilor la căile urinare. Reiese de aici că tendința la hipokalemia a bolnavilor ciroțici ar putea favoriza cantonarea infecțiilor la acest nivel.

Pe baza acestei sumare treceri în revistă a diferitelor aspecte patogenice ale suferințelor hepato-renale, se impune a releva încă o dată faptul de mare importanță teoretică și practică și anume că, alterările morfo-funcționale ale rinichiului în cadrul imbolnăvirii simultane a celor două organe, sînt consecința acțiunii multor factori conecși, dar cu totul în afara vreunei agresiuni directe din partea ficatului. Excepție face sindromul de insuficiență renală terminală din ciroza hepatică care are la bază, așa cum am văzut, tulburări circulatorii proprii fibrozei hepatice. În restul suferințelor hepato-renale ficatul nu intervine direct. Într-adevăr, hepato-nefritele sînt procese hepatice și renale independente, declanșate numai simultan de același agent toxic sau infecțios. În realizarea tabloului „angiocolitei uremigenice” intervine șocul infecțios, chirurgical, hemoragic sau alți factori tot așa de nespecifici. În cazul asocierii cu glomerulonefrita cronică sau cu infecția căilor urinare, hepatopatiei nu i se poate atribui rolul de factor determinant, ci „în cel mai bun caz”, acela de factor favorizant.

În concluzie, termenul de SHR, care vrea să sugereze în mod particular o corelație specifică între ficat și rinichi, trebuie înlocuit cu acela de suferință hepato-renală și cu analiza concretă a fiecărui caz în parte.

Schema cuprinzînd cinci grupe de asocieri în cadrul suferințelor hepato-renale — propusă de Köppich pe baza clasificării lui Martini — are o mare valoare clinică, la patul bolnavului.

În cadrul acestei scheme, grupele cele mai importante din punct de vedere practic și totodată cel mai bine studiate sînt suferința biliorenală și sindromul de insuficiență renală terminală din ciroza hepatică. Ambele aspecte morbide reclamă, în lumina noilor cercetări patogenice, o terapie nouă, vizînd în ultimă analiză, combaterea tulburărilor circulatorii și corectarea dezechilibrului hidro-electrolitic.

Sosit la redacție: 30 martie 1967.

Bibliografie

- 1 BALTĂCEANU GH.: Clinica terapeutică. Ed. Med. Buc. 1952; 2 BARTLETT W.: Surg. Gyn. Obst. (1933), 56, 1080; 3. BOYCE F. G., MC. FETRIDGE. Arch. Surg. (1931), 31, 105; 4. CAROLI J., LEVY-BRUHL M.: Bull. et Mem. Soc. Med. Hop. Paris (1938), 55, 375; 5. CAROLI J.: Paris Medical (1945), 10, 142; 6.

CAROLI J., ANDRÉ J.: Rev. Internat. Hepatol. (1953), 2, 2150; 7. CLAIRMONT P. HABERER H.: Mitteil. Grenzgeb. Med. Chir. (1911), 22, 159; 8. DERROT M.: Les hépato-néphrites, Paris, 1937; 9. FURTWÄENGLER A.: Krankheitsforschung (1927), 4, 349; 10. GARLOCK J. H., KLEIN S. H.: Ann. of Surg. (1938), 107, 82; 11. GAVRILESU S., WEISZ S., BEJAN L., MUŞAT C., GAVRILESCU M.: Med. int. (1959), 7, 1049; 12. HATIEGANU și colab.: Clinică și patologie medicală, Ed. Med. Buc. (1957), 1; 13. HELWIG F. L., SCHULTZ C. B.: Surg. Gynec. Obst. (1932), 55, 570; 14. HEYD C. G.: J.A.M.A. (1943), 121, 736; 15. KÖPPICH F., KARASSI A., GEORGESCU I. ȘT.: Press. méd. (1960), 28, 1090; 16. KÖPPICH F., GRIMBERG L., PETRE GH., SYLVIA LACK, VIORICA MANTOIU, CHARP A.: Viata Medicală (1966), 14, 961; 17. LANCEREAUX: Revue de Médecine (1882), 605; 18. LASSEN N., THOMSEN A.: Acta med. Scand. (1958), 160, 165; 19. LÁSZLÓ J., GÁLL M.: Orvosi Hetilap (1953), 48, 1331; 20. MARTINI G. A.: Deutsch. med. Wschr. (1962), 47, 2408; 21. MOELLER J., REX W.: Z. Klin. Med. (1952), 150, 103; 22. MONNENBRUCK W.: W. Klin. Wschr. (1939), 18, 917; 23. OETTEL H.: Arztl. Wschr. (1955), 35; 24. PAPPER S.: Médecine (1958), 37, 299; 25. PATEK A. J., SEGAL D., DEVANS M.: Amer. J. Med. Sci. (1951), 221, 77; 26. POP S., BARBU N., GÁLL G.: Timișoara Medicală (1964), 4, 397; 27. PROCA E.: Insuficiența renală acută, Ed. Med. Buc., 1957; 28. RENYI-VAMOS F., CSATA S., HAVASI GY., TÓTH M.: Orvosi Hetilap (1966), 41, 1926; 29. RICHARDIERE: Semaine Medicale (1890), 401; 30. RONA G., JELLINEK H., HALLASI E.: Orvosi Hetilap (1952), 50, 1431; 31. RUNCAN V. și colab.: Probleme de hepatologie, Ed. Med. Buc., 1964; 32. SCHIFF L.: Bolile ficatului (traducere), Ed. Med. Buc. (1966); 33. SIEGLER P., FALUDI G.: Orvosi Hetilap (1953), 48, 1319; 34. STEINHAL F.: Wien. Klin. Wschr. (1911), 48, 1618; 35. VAGUE J.: Les hépato-néphrites aiguës, Paris (1935); 36. VARELA-FUENTES B., RUBINO P.: Ann. de Med. (1935), 37, 290; 37. VARELA-FUENTES B.: Prensa Med. Arg. (1952), 39, 2792; 38. WATERS W., PARHAM D.: Surg. Gyn. Obst. (1922), 35, 605.