

**UNIVERSITATEA DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE
„IULIU HAȚIEGANU” CLUJ-NAPOCA**

SINDROMUL HEPATORENAL

Rezumatul tezei de doctorat

Conducător științific

Prof. Dr. Mircea Grigorescu

Doctorand

Eduard Emil Cavași

Cluj-Napoca

2010

CUPRINS

LISTA ABREVIERILOR	5
INTRODUCERE	6
PARTEA GENERALĂ	8
DEFINIȚIE ȘI CADRU NOZOLOGIC	9
ISTORIC	10
EPIDEMIOLOGIE	11
PATOGENEZA SINDROMULUI HEPATORENAL	12
TABLOUL CLINIC AL SHR	23
DIAGNOSTICUL SHR	23
PROGNOSTICUL SHR	29
EVALUAREA PACIENȚILOR CU CIROZĂ HEPATICĂ ȘI INSUFICIENȚĂ RENALĂ	31
CAUZELE DE DISFUNȚIE RENALĂ LA PACIENȚII CU CIROZĂ HEPATICĂ	34
METODE ALTERNATIVE DE DIAGNOSTIC PRECOCE A SHR	38
PROFILAXIA SHR	40
TRATAMENTUL SHR	42
PARTEA SPECIALĂ	47
I. ETIOLOGIA DISFUNȚIEI RENALE LA PACIENȚII CU CIROZĂ HEPATICĂ	48
II. APORTUL ECOGRAFIEI DOPPLER ÎN DIAGNOSTICUL SHR	74
III. NOI DIRECȚII ÎN DIAGNOSTICUL SHR	85

IIIA. ANALIZA CLINICĂ, ECOGRAFICĂ ȘI PROGNOSTICĂ A PACIENȚILOR CU CIROZĂ HEPATICĂ AVANSATĂ ȘI SHR	85
IIIB. CISTATINA C- ALTERNATIVA CREATININEI ÎN EVALUAREA FUNCȚIEI RENALE LA PACIENȚII CU CIROZĂ HEPATICĂ AVANSATĂ ȘI CU SHR	105
IIIC. RELAȚIA PRO-BNP CU DISFUNȚIA CARDIO-RENALĂ ȘI CU SEVERITATEA AFECȚIUNII HEPATICE LA PACIENȚII CU CIROZĂ HEPATICĂ ȘI ASCITĂ	133
IIID. CONCENTRAȚIA ENDOTELINEI-1 SERICE NU REFLECTĂ VASOCONSTRICȚIA RENALĂ EXISTENTĂ LA PACIENȚII CU SHR	153
CONCLUZII GENERALE	165
CONTRIBUȚII PERSONALE	168
BIBLIOGRAFIE	169

CUVINTE CHEIE:

ciroza hepatică, ascita, sindromul hepatorenal, disfuncția renală, indicii Doppler de impedanță arteriali renali, cistatina C, proBNP, endotelina-1

SINTEZA PĂRȚII GENERALE

Sindromul hepatorenal (SHR) se definește ca: insuficiență renală potențial reversibilă care apare la pacienții cu ciroză hepatică, ascită și insuficiență hepatică, dar și la cei cu insuficiență hepatică fulminantă sau cu hepatită acută alcoolică în absența altei cauze de disfuncție renală. Criteriile diagnostice noi elaborate de către IAC în 2006 au exclus clearance-ul creatininic din criteriile majore de diagnostic și au înlăturat criteriile minore de diagnostic.

Creatinina serică și clearance-urile derivate tind să supraestimeze RFG la pacienții cu ciroză hepatică avansată; aceasta a impulsionat folosirea unor metode alternative de detecție a disfuncției renale la pacienții cu ciroză hepatică: ecografia Doppler cu măsurarea indicilor de impedanță arteriali renali și dozarea serică a cistatinei C.

SINTEZA PĂRȚII SPECIALE

I ETIOLOGIA DISFUNȚIEI RENALE LA PACIENȚII CU CIROZĂ HEPATICĂ

Introducere și obiective:

Pacienții cu ciroză hepatică prezintă multiple cauze de apariție a insuficienței renale: șocul, septicemia, medicația nefrotică, afecțiunile renale intrinseci, depleția volemică secundară diureticelor și paracentezelor voluminoase. Categoria de cirozi cu insuficiență renală la care nu se identifică cauzele enumerate și la care lipsesc modificările morfologice renale se consideră că au sindrom hepatorenal.

Diagnosticul diferențial dintre pacienții cu SHR și cei cu alte cauze de disfuncție renală asociată cirozei este crucial atât din punct de vedere al managementului clinic cât și pentru aprecierea prognosticului pacientului și prioritizarea transplantului hepatic sau a transplantului combinat hepato-renal. Studiul de față și-a propus stabilirea cauzelor de disfuncție renală la pacienții cu ciroză hepatică și retenție azotată și analiza factorilor de prognostic.

Pacienți și metode:

Studiu retrospectiv realizat pe 284 de pacienți cu ciroză hepatică și creatinină $\geq 1,5$ mg/dl. Datele au fost preluate din foaia de observație clinică: istoric, examen fizic, analize biochimice, ecografia. Pentru fiecare pacient s-au calculat scorurile prognostice Child-Pugh, MELD și MELD-Na. Din valoarea creatininei serice, ureei serice, albuminei serice, vârstei, sexului, rasei s-a estimat clearance-ul MDRD 6. Pacienții au fost analizați și încadrați în tipul adecvat de disfuncție renală conform criteriilor specifice de diagnostic: sindrom hepatorenal (4 tipuri clinice), insuficiență renală acută (prerenală și necroza tubulară acută) și boli cronice de rinichi (glomerulonefrită cronică, nefropatie diabetică, nefroangioscleroză, nefropatie tubulointerstițială).

Rezultate:

Categoriile de afecțiuni renale prezente la lotul studiat au fost: SHR de tip 1, 2, 3 și 4 la 176 de pacienți (62%), insuficiență renală acută-AKI (prerenală și necroza tubulară acută) la 43 de pacienți (15%) și boală cronică de rinichi (glomerulonefrită cronică, nefropatie diabetică, nefroangioscleroză, nefropatie tubulointerstițială, rinichi polichistic și neprecizată) la 65 de pacienți (23%). Necroza tubulară acută a avut cauze ischemice (șocul hipovolemic și șocul toxicoseptic) și cauze toxice (substanța de contrast CT și consumul de aminoglicozide). Dintre factorii precipitanți ai SHR, infecțiile au avut o contribuție covârșitoare de 59,1%; mai ales PBS care a contribuit cu 50%. Factorii de risc pentru apariția SHR au fost: scăderea TAM, scăderea Na_s , creșterea raportului uree/creatinină serică, scăderea albuminei, creșterea bilirubinei, creșterea INR și creșterea scorului Child-Pugh. Scorurile prognostice MELD și MELD-Na au fost semnificativ crescute la pacienții cu SHR comparativ cu celelalte tipuri de disfuncție renală; aceasta s-a oglindit în rata înaltă de decese pe durata spitalizării la grupul SHR.

Concluzii:

Stabilirea tipului de disfuncție renală la pacienții cu ciroză hepatică și retenție azotată este importantă pentru prognostic și metodele terapeutice. Dintre toate cauzele de disfuncție renală a pacientului cu ciroză, prognosticul cel mai nefavorabil îl prezintă sindromul hepatorenal.

II APORTUL ECOGRAFIEI DOPPLER ÎN DIAGNOSTICUL SINDROMULUI HEPATORENAL

Obiective:

Studiul de față și-a propus evaluarea rolului ecografiei Doppler în detecția disfuncției renale precoce la pacienții cu ciroză hepatică.

Pacienți și metode:

S-au selectat: un lot de 35 de martori sănătoși, un lot de 50 de pacienți cu ciroză hepatică nonazotemici din toate clasele Child-Pugh și un lot de 50 de pacienți cu ciroză hepatică Child-Pugh C și cu sindrom hepatorenal. Pacienții cu alte cauze de insuficiență renală decât SHR au fost excluși din studiu. S-au determinat indicii de impedanță IP- indicele de pulsilitate și IR- indicele de rezistivitate de pe ramurile interlobare ale arterelor renale.

Rezultate:

S-au obținut diferențe semnificative ale valorilor IP și IR între grupul de cirofici nonazotemici (IP=1,18±0,19; IR=0,66±0,06) și martori (IP=1,02±0,21; IR=0,61±0,05) și între grupul de cirofici nonazotemici și grupul de cirofici cu SHR (IP=1,38±0,14; IR=0,75±0,06). Valorile indicilor de impedanță cresc odată cu apariția ascitei, cele mai mari valori se înregistrează la pacienții cu SHR. Indicii de impedanță înregistrează o creștere progresivă cu fiecare clasă prognostică Child-Pugh.

Concluzie:

Ecografia Doppler renală ar putea fi utilizată pentru identificarea pacienților cu ciroză hepatică care au un risc înalt de apariție a SHR (grupul care are indicii de impedanță crescuți: IP>1,3 și IR>0,71).

III NOI DIRECȚII ÎN DIAGNOSTICUL SINDROMULUI HEPATORENAL IIIA ANALIZA CLINICĂ ECOGRAFICĂ ȘI PROGNOSTICĂ A PACIENȚILOR CU CIROZĂ HEPATICĂ AVANSATĂ ȘI CU SINDROM HEPATORENAL

Obiective: descrierea loturilor de pacienți, a metodelor de lucru, caracterizarea clinică, ecografică și prognostică și stabilirea factorilor de risc pentru apariția SHR; datele din această parte vor fi utilizate în următoarele studii- IIIB, IIIC și IIID.

Pacienți și metode:

S-a luat în studiu un număr de 88 de pacienți cu ciroză hepatică, care a fost împărțit în 3 grupuri: grupul 1- de control alcătuit din 18 pacienți cu ciroză hepatică compensată fără ascită; grupul 2- format din 35 de pacienți cu ciroză hepatică cu ascită și nonazotemici și grupul 3- alcătuit din 35 de pacienți cu ciroză hepatică și SHR. Criteriile de excludere au fost: alte cauze de insuficiență renală decât SHR, insuficiența cardiacă, hemoragia digestivă cu instabilitate

hemodinamică, disfuncția tiroidiană, tratamentul cortizonic sau cu inhibitori ai enzimei de conversie. Fiecare pacient a fost evaluat clinic, biochimic (determinarea ureei, creatininei și estimarea clearance-ului creatininic prin formulele Cockcroft-Gault, MDRD și MDRD 6), ecografic Doppler (determinarea indicilor de pulsilitate IP, de rezistivitate IR și raportul sistolodiastolic S/D pe ramurile interlobare ale arterei renale) și prognostic (calculul scorurilor MELD și MELD-Na).

Rezultate:

Valorile de „cut-off” ale indicilor de impedanță cu rol în diagnosticul SHR sunt: IP >1,49; IR >0,71; S/D >3,41. Valorile prag ale scorului MELD >20 și MELD-Na >29 sunt utile în stabilirea riscului de apariție a SHR. S-a obținut o corelație negativă semnificativă statistic între clearance-ul creatininic estimat prin formula MDRD 6 cu scorul MELD ceea ce sugerează o agravare a prognosticului pacienților în condițiile reducerii funcției renale. Corelația negativă semnificativă statistic dintre clearance-ul creatininic MDRD 6 și indicele de rezistivitate reflectă accentuarea disfuncției renale în condițiile creșterii IR. Factorii independenți de risc ai SHR la analiza univariată au fost: ascita, encefalopatia, peritonita bacteriană spontană, vârsta, sodiul seric, tensiunea arterială medie, INR, albumina, scorul Child-Pugh, IP, IR, S/D, MELD, MELD-Na. După aplicarea regresiei logistice și-au păstrat valoarea de factori independenți de risc ai SHR doar 2 parametri: raportul S/D și scorul MELD.

Concluzii:

Pacienții cu ciroză hepatică care prezintă un raport S/D >3,41 (în teritoriul interlobar al arterei renale) și un scor MELD >20 au un risc crescut de iminență a sindromului hepatorenal.

IIIB CISTATINA C – ALTERNATIVA CREATININEI ÎN EVALUAREA FUNCȚIEI RENALE LA PACIENȚII CU CIROZĂ HEPATICĂ AVANSATĂ

Obiective:

Deteția precoce a disfuncției renale la pacienții cu ciroză hepatică avansată este importantă pentru deciziile terapeutice și pentru evaluările prognostice. Creatinina serică și clearance-urile creatininei (calculate și cele estimate prin formule matematice) au o valoare limitată în estimarea funcției renale la pacienții cu ciroză hepatică. În acest studiu s-a investigat relația dintre valoarea cistatinei C serice și a clearance-urilor derivate din aceasta cu creatinina serică, RFG și cu indicii de impedanță arteriali renali la pacienții cu ciroză hepatică în diferite stadii de evoluție. S-a urmărit capacitatea cistatinei C de depistare a disfuncției renale precoce și moderate comparativ cu creatinina.

Pacienți și metode:

S-a luat în studiu lotul de 88 de pacienți împărțit în 3 grupuri, descris la capitolul IIIA. Întrucât scăderea RFG este prezentă deja la valori <1,5 mg% ale creatininei serice, am considerat că disfuncția renală începe odată cu vasoconstricția renală, care poate fi evaluată ecografic

Doppler prin creșterea IR $>0,70$. Din acest motiv am reîmpărțit lotul de 88 de pacienți în 2 grupuri în funcție de valoarea IR: un grup de 50 de pacienți cu disfuncție renală și cu IR $>0,70$ și un grup de 38 de pacienți fără disfuncție renală cu IR $\leq 0,70$. La fiecare pacient s-a determinat cistatina C din ser și s-a estimat RFG din valoarea cistatinei (formula matematică *Hoek* și prin citirea rulerului *Gentian*) și din ecuația combinată cistatin C + creatinină (formula *Rule*).

Rezultate:

Valoarea Cistatinei C >2208 ng/ml stabilește diagnosticul de SHR cu Se=94,29% și Sp=77,36%, respectând criteriul stabilit de IAC pentru creatinina $>1,5$ mg%. Dacă se consideră că disfuncția renală este prezentă la IR $>0,70$; atunci o valoare a cistatinei C >2160 ng/ml are o Se=84% și o Sp=89,47% de detecție a pacienților cu disfuncție renală. RFG estimată din ecuația combinată cistatina C + creatinină a avut cea mai bună performanță de detecție a disfuncției renale, comparativ cu celelalte clearance-uri estimate – la o valoare de „cut-off” <40 ml/min/1,73m² Se=86,7% și Sp=91,89% cu AUC=0,905.

Concluzii:

Cistatina C reprezintă un marker endogen promițător în evaluarea funcției renale, mai ales la pacienții cu ciroză hepatică avansată la care dezavantajele creatininei serice au devenit evidente. Cistatina C este utilă în detecția disfuncției renale precoce și moderate, situații în care creatinina serică este de cele mai multe ori în limite normale. Cistatina C este valoroasă în evaluarea funcției renale la pacienții intens icterici, la care hiperbilirubinemia interferează cu metodele de măsurare ale creatininei. Cistatina C și clearance-urile derivate se corelează cu prognosticul și ar putea substitui creatinina în ecuația de calcul a scorului MELD.

III C RELAȚIA PROBNP CU DISFUNCȚIA CARDIO-RENALĂ ȘI CU SEVERITATEA AFECȚIUNII HEPATICE LA PACIENȚII CU CIROZĂ HEPATICĂ ȘI ASCITĂ

Introducere și obiective:

La pacienții cu ciroză hepatică există o disfuncție cardiacă latentă denumită cardiomiopatie cirotică, caracterizată prin diminuarea răspunsului contractil la stress și perturbarea relaxării diastolice cu prezența unor anomalii electrofiziologice de tipul prelungirii intervalului QT, în absența unei afecțiuni cardiace organice. ProBNP reprezintă un marker sensibil al disfuncției sistolice.

S-a urmărit concentrația proBNP circulant la pacienții cu ciroză hepatică în diferite stadii de evoluție și corelarea valorii proBNP cu markerii disfuncției cardiace (tensiunea arterială medie, interval QT), cu markerii disfuncției renale (RFG estimată) și cu markerii de severitate ai afecțiunii hepatice (albumina, bilirubina, INR, scorul Child-Pugh).

Pacienți și metode:

S-a luat în studiu lotul de 88 de pacienți împărțit în 3 grupuri, descris la capitolul IIIA. Determinarea proBNP seric s-a efectuat prin metoda imunoenzimatică (VN=250-350 fmol/ml). La un număr de 46 de pacienți s-a determinat intervalul QT_c.

Rezultate și discuții:

Valorile proBNP seric au fost crescute semnificativ la pacienții cu ciroză hepatică avansată (valoarea mediană proBNP: la grupul SHR=960 fmol/ml și la grupul cu ascită fără retenție azotată =660 fmol/ml) față de grupul de pacienți cu ciroză compensată fără ascită (valoarea mediană proBNP= 435 fmol/ml).

Valorile mediane ale intervalului QT_c au fost semnificativ crescute la grupul SHR (460,53 msec) și la grupul cu ascită fără retenție azotată (452,35 msec) în raport cu grupul fără ascită (397 msec; p<0,05).

S-au obținut corelații semnificative statistic între concentrația proBNP și intervalul QT_c (corelație directă) și între concentrația proBNP și TAM (corelație negativă).

S-a constatat o corelare semnificativă a concentrației proBNP cu scorul Child-Pugh, dovedind conexiunea disfuncției cardiace cu markerii de severitate ai hepatopatiei.

Corelațiile semnificative statistic dintre concentrația proBNP și clearance-urile estimate vin în sprijinul legăturii cardio-renale existente la pacienții cu ciroză avansată.

Relația semnificativă dintre proBNP și scorurile MELD și MELD-Na accentuează importanța prognostică a markerilor de disfuncție cardiacă.

Concluzii:

Nivelul crescut al proBNP la pacienții cu ciroză avansată (grupul cu ascită și cel cu SHR) indică prezența unei disfuncții cardiace. Corelația dintre concentrația proBNP și RFG dovedește rolul patogenetic al disfuncției cardiace în apariția SHR. Legătura cardio-renală are puternice implicații terapeutice și optimizarea debitului cardiac reprezintă o verigă importantă a profilaxiei și tratamentului SHR.

IIID. CONCENTRAȚIA ENDOTELINEI – 1 SERICE NU REFLECTĂ VASOCONSTRICTIA RENALĂ EXISTENTĂ LA PACIENȚII CU SINDROM HEPATORENAL

Obiective:

Endotelina-1, componentă a sistemului autacid renal, este unul dintre cei mai puternici agenți vasoconstrictori cunoscuți și joacă un rol important în vasoconstricția renală și scăderea ratei de filtrare glomerulară la pacienții cu sindrom hepatorenal. S-a urmărit concentrația serică a ET-1 la pacienți cu ciroză hepatică în diferite stadii de evoluție (ciroză fără ascită, ciroză cu ascită fără retenție azotată și ciroză cu sindrom hepatorenal) cu scopul de a verifica posibila corelație dintre nivelurile circulante de ET-1 și prezența disfuncției renale. De asemenea s-a

urmărit relația dintre vasoconstricția renală evaluată prin metoda ecografică Doppler și concentrația serică a endotelinei ET-1.

Pacienți și metode:

Loturile de pacienți, criteriile de includere, criteriile de excludere, metodele, analiza statistică au fost descrise la capitolul IIIA. Lotul de 88 de pacienți a fost reîmpărțit în 2 grupuri în funcție de valoarea IR: un grup de 50 de pacienți cu disfuncție renală și cu IR >0,70 și un grup de 38 de pacienți fără disfuncție renală cu IR ≤0,70. Endotelina-1 s-a determinat prin metoda imunoenzimatică (mediana valorilor normale =0,28fmol/ml).

Rezultate:

Chiar dacă valorile mediane ale endotelinei ET-1 serice au fost mai crescute la pacienții cu ciroză și ascită precum și la cei cu SHR (1,10 fmol/ml), diferențele nu au fost semnificative statistic față de grupul de ciroze fără ascită (0,90 fmol/ml). Se semnaleză totuși o creștere a valorilor ET-1 la toate grupele de pacienți cu ciroză față de valoarea mediană normală a kitului de 0,28 fmol/ml.

Întrucât endotelina ET-1 este considerată un mediator important al vasoconstricției renale s-a urmărit stabilirea unei corelații între IR și valoarea ET-1 serice. Pentru aceasta s-au comparat valorile ET-1 la pacienții cu IR≤0,70 cu valorile ET-1 la pacienții cu IR>0,70. Valorile mediane ale ET-1 nu au fost diferite semnificativ statistic la cele două subloturi de pacienți (1,05 fmol/ml la ambele subloturi). Nu a existat o corelație între vasoconstricția renală evaluată prin indicele Doppler IR și concentrația serică a ET-1.

Un număr de 17 pacienți din întreg lotul au avut ET-1 peste valoarea de 5 fmol/ml. Bolile cel mai adesea asociate cu valori crescute ale ET-1 au fost: peritonita bacteriană spontană, tromboza de venă portă, ateroscleroza coronariană, arteriopatia cronică obliterantă, efracția de varice esofagiene.

Concluzii:

Nivelul seric al ET-1 nu a reflectat vasoconstricția renală existentă la pacienții cu ciroză hepatică avansată și cu disfuncție renală. O creștere importantă a ET-1 ar putea fi un marker de prognostic nefavorabil cu evoluție spre deces; fie prin efracție variceală și șoc hemoragic, fie prin SHR de tip 1.

CONCLUZII GENERALE

- Evaluarea corectă a funcției renale și detecția precoce a disfuncției renale la pacienții cu ciroză hepatică avansată sunt deosebit de importante pentru deciziile terapeutice și pentru evaluările prognostice

- Cauzele de disfuncție renală care apar la pacienții cu ciroză hepatică sunt: SHR cu cele 4 tipuri clinice (tipul 1, tipul 2, tipul 3 și tipul 4) (62%), insuficiența renală acută (insuficiența renală acută prerenală și necroza tubulară acută) (15%) și bolile cronice de rinichi (glomerulonefrite, nefropatii tubulointerstițiale, nefropatii diabetice, nefroangioscleroze, rinichi polichistici) (23%)

- Metodele uzuale de evaluare a funcției renale- ureea și creatinina au unele limite la pacienții cu ciroză hepatică avansată
- Ecografia Doppler este o metodă alternativă de estimare a disfuncției renale; indicii de impedanță arteriali intrarenali IP, IR, S/D evaluează vasoconstricția renală
- S-au stabilit valorile de “cut-off” ale indicilor de impedanță cu rol în diagnosticul SHR: IR >0,71, IP >1,49, S/D >3,41
- Scorul MELD >20 și scorul MELD-Na >29 discriminează pacienții cu SHR
- La analiza univariată următorii factori s-au asociat independent cu prezența SHR: ascita, encefalopatia, PBS, vârsta, sodiul seric, TAM, INR, albumina, scorul Child-Pugh, IP, IR, S/D, scorul MELD și MELD-Na
- După utilizarea regresiei logistice dintre factorii enumerați și-au păstrat valoarea de factori independenți de risc pentru SHR doar: indicele de impedanță arterial intrarenal S/D și scorul MELD
- Cistatina C serică este o alternativă bună la creatinina pentru evaluarea funcției renale la pacienții cu ciroză hepatică
- Cistatina C este utilă în detecția disfuncției renale precoce și moderate, situații în care de cele mai multe ori creatinina serică este în limite normale
- Valoarea de “cut-off” Cis >2208 ng/ml are rol în diagnosticul SHR, pentru criteriul creatinina >1,5 mg/dl
- Valoarea de “cut-off” Cis >2160 ng/ml are rol în detecția pacienților cu disfuncție renală (IR >0,70)
- RFG estimată din ecuația combinată cistatin C + creatinina are cea mai bună performanță de detecție a disfuncției renale
- Valoarea de “cut-off” Cl Cis_Cr ≤ 40 ml/min/1,73m² are rol în detecția disfuncției renale la pacienții cu ciroză hepatică
- La pacienții cu ciroză hepatică avansată există o disfuncție cardiacă latentă, inaparentă clinic, caracterizată prin creșterea proBNP seric, prelungirea intervalului QTc și reducerea TAM
- Disfuncția cardiacă este cu atât mai pronunțată cu cât ciroza este mai avansată
- Există o strânsă legătură între disfuncția cardiacă și RFG, ceea ce accentuează rolul patogenetic al disfuncției cardiace în apariția SHR
- Nivelul seric al ET-1 nu reflectă vasoconstricția renală existentă la pacienții cu ciroză hepatică avansată și cu disfuncție renală
- O creștere importantă a ET-1 ar putea fi un marker de prognostic nefavorabil cu evoluție spre deces

CONTRIBUȚII PERSONALE

Reprezintă o premieră în peisajul științific românesc, deoarece a pus în valoare rolul deosebit a două metode alternative de evaluare a disfuncției renale la pacienții cu ciroză hepatică: ecografia Doppler cu măsurarea indicilor de impedanță arteriali intrarenali și cistatina C serică.

Aceste metode sunt deosebit de importante în estimarea funcției renale, mai ales la pacienții cu “disfuncție renală mascată”, care au valoare normală a ureei și creatininei serice.

Este prima lucrare pe plan național care a pus în evidență prezența disfuncției cardiace la pacienții cu ciroză hepatică avansată și a demonstrat existența legăturii cardio-renale.

Originalitatea constă în compararea permanentă a parametrilor ecografici Doppler de estimare a vasoconstricției renale cu funcția renală evaluată prin metodele uzuale sau metode alternative –cistatina C și endotelina 1.

Chiar dacă nivelul seric al ET-1 nu reflectă vasoconstricția renală existentă la pacienții cu ciroză hepatică avansată și cu disfuncție renală, valorile foarte mari ale acesteia reprezintă un marker de prognostic nefavorabil.

CURRICULUM VITAE

DATE PERSONALE:

Nume, prenume: CAVAȘI G. EDUARD EMIL
Data, locul nașterii: 22.08.1968, Satu-Mare
Stare civila: căsătorit, 1 copil
Adresa: str. Someșului nr. 2-12, sc. 1, ap. 603, Cluj-Napoca
Părinți: Cavași Gavril și Gabriela
E-mail: cavasi_eduard@hotmail.com

STUDII:

Studii medii:

- 1974-1982: Școala Generală nr.2 Satu-Mare (clasele I-VIII) cu limba de predare germană
- 1982-1986: Liceul de Filologie-Istorie Satu-Mare
- Bacalaureat: 1986, Liceul de Filologie-Istorie Satu-Mare

Studii universitare:

- 1986-1992: Universitatea de Medicină și Farmacie “Iuliu Hațieganu” Cluj-Napoca, Facultatea de Medicină , media de absolvire 9,95
- Examen de diplomă: 1992, Facultatea de Medicină Cluj-Napoca, nota 10

ACTIVITATE PROFESIONALĂ:

Stagiatura: 1993: Spitalul Clinic Județean Cluj-Napoca

Rezidențiat Medicină Internă: 1994 - 1998 (prin concurs național oct 1993)

- 1994-1995: stagiul și cursul de medicină internă la Clinica Medicală III Cluj-Napoca
- 1996-1997: rotații: nefrologie, cardiologie, reumatologie, boli infecțioase, diabet și boli de nutriție, Cluj-Napoca
- 1998: Spitalul Clinic Județean Oradea

Specialitate Medicină Internă: oct 1998

Rezidențiat Gastroenterologie (prin concurs național, martie 1999):

- 1999-2002: Spitalul Clinic Judetean Oradea;
stagii în străinătate:
aprilie 2000 – Clinica Medicala III Debrecen, Ungaria
iulie 2000-octombrie 2001 – Rheinisch Westfaelische Technische Hochschule,
Medizinische Klinik III Aachen, Germania
- mar 2002 - iun 2003: Clinica Medicala III Cluj-Napoca

Specialitate Gastroenterologie: mar 2003

Primariat Medicină Internă: 2005

Competențe:

- 2002: Endoscopie digestivă diagnostică
- 2006: Ultrasonografie diagnostică

Cursuri absolvite:

- 4 iun 1997: Curs presimpozion Simpozion Național de Gastroenterologie, Târgu Mureș
- 1-30 nov 1996: Electrocardiografie practică (Cl. Cardiologie Recuperare, Cluj-Napoca)
- 2 febr-15 martie 1998: Boli de nutriție și metabolism (Centrul de Diabet, Cluj – Napoca)
- 15-27 aug 1999: Diagnostic și terapie modernă, Debrecen, Ungaria
- 2000: Endoscopie digestivă (Cl. Medicala III, Cluj-Napoca)
- 13 iun 2002: Curs presimpozion - Simpozion Național Gastroenterologie, Cluj-Napoca
- 2002: Endoscopie digestivă (Cl. Medicala III Cluj-Napoca)
- 6 oct - 15 noi 2002: Ecografie generală (Cl. Medicala III Cluj-Napoca)
- 14 iun 2006: Curs presimpozion- Simpozion Național Gastroenterologie,, Poiana Brașov
- 11-13 mai 2006: Curs de patologia colonului, Cluj-Napoca
- 6 martie 2007: Curs Internațional de Medicină Psihosomatică, Cluj-Napoca
- 21 nov 2005 - 13 ian 2006: Ecografie specială (Cl. Medicala III, Cluj-Napoca)
- 18 iun 2009: Curs presimpozion Simpozion Național de Gastroenterologie, Cluj-Napoca
- 15 ian - 15 iun 2010: Endoscopie intervențională (Cl. Medicala III, Cluj-Napoca)
- 27 mar 2010: EAGE course Benign Diseases of the Digestive System
- 9 iun 2010: Curs presimpozion- Al XXX-lea Simpozion Național de Gastroenterologie ,
Hepatologie si Endoscopie Digestiva Craiova

Manifestări științifice:

- 16-17 nov 1995: First Cardiovascular Seminar, Budapesta

- 4-7 iun 1997: Simpozion Național de Gastroenterologie, Hepatologie și Endoscopie Digestivă, Târgu Mureș
- 30 apr 1999: Actualități în diagnosticul și tratamentul hepatitelor cronice virale, Oradea
- 18-22 mai 1999: Al XXV-lea Congres Național al Societății Române de Diabet
- 14-16 oct 1999: Simpozionul Național de Hematologie, Oradea
- 11 nov 2000: Aktuelle Gastroenterologie und Hepatologie, Aachen
- 25-26 ian 2001: Falk Workshop, Aachen
- 26-27 ian 2001: 17. Jahrestagung der Deutschen Arbeitsgemeinschaft zum Studium der Leber, Aachen
- 10 febr 2001: 15. Interdisziplinäres Aachener Schilddrüsensymposium,
- 2-3 mar 2001: Aktuelle Gastroenterologie, Ev. Krankenhaus Düsseldorf
- 16-18 apr 2001: 8th International Conference on Wilson Disease and Menkes Disease, Leipzig
- 11-12 mai 2001: 10. Jahrestagung der Gesellschaft für Gastroenterologie in Nordrhein-Westfalen, Düsseldorf
- 23-26 mai 2001: 36. Jahrestagung der Deutschen Diabetes-Gesellschaft, Aachen
- 9 mai 2001: 15. Düsseldorfer Endoskopie - Tag, Düsseldorf
- 12-15 sept 2001: 56. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten, Münster
- 28 sept-3 oct 2001: Falk Symposia No 124-126, Hannover
- 13-16 iun 2002: Simpozion Național de Gastroenterologie, Hepatologie și Endoscopie Digestivă, Constanța
- 1-3 sept 2004: Al XXV-lea Simpozion Național de Gastroenterologie, Hepatologie și Endoscopie Digestivă, Constanța
- 15-17 iun 2006: Al XXXVII-lea Simpozion Național de Gastroenterologie, Hepatologie și Endoscopie Digestivă, Poiana Brașov
- 4-6 mai 2007: Actualități în diagnosticul și tratamentul hepatitelor virale, Sighișoara
- 4-7 oct 2007: 2nd International Symposium of Neurogastroenterology, Cluj-Napoca
- 6 oct 2007: 2nd Romanian-Bulgarian Symposium of Internal Medicine, Cluj-Napoca
- 25 apr 2008: Endoskopie 2008 – Endoskopie Live, Berlin
- 18-19 iun 2009: Al XXIX-lea Simpozion Național de Gastroenterologie, Hepatologie și Endoscopie Digestivă, Cluj-Napoca
- 15-16 oct 2009: Workshop live endoscopy, Cluj-Napoca
- 13-14 mai 2010: Simpozion Româno-German de Coloproctologie, Timișoara
- 14-16 mai 2010: Actualități în diagnosticul și tratamentul hepatitelor virale, Sibiu

- 10-11 iun 2010: Al XXX-lea Simpozion Național de Gastroenterologie , Hepatologie și Endoscopie Digestivă, Craiova
- 1-3 iul 2010: Școala de vară Șuior Maramureș 2010
- 23-27 oct 2010: The 18th United European Gastroenterology Week, Barcelona,
- 25-27 nov 2010: Digestive Endoscopy Wokshop and Live Demonstrations, Cluj-Napoca

Locuri de muncă:

- nov. 2003 - apr. 2007: Centrul Clinic de Diagnostic și Tratament Cluj - Napoca;
- mai 2007 - mai 2008: Klinikum Neubrandenburg, Germania - medic specialist interne cu supraspecializare în gastroenterologie
- iun. 2008 - sept 2009: Centrul Clinic de Diagnostic și Tratament Cluj - Napoca;
- oct. 2009 până în prezent: Spitalul Clinic de Boli Infecțioase Cluj-Napoca, Ambulator Integrat

ACTIVITATE ȘTIINȚIFICĂ:

Lucrări *in extenso*:

- **Cavași E.** Sindromul hepatorenal. Actualități în definiție, patogeneză, diagnostic și tratament. Clujul Medical 2009; 82: 320-324
- **Cavași E, Cavași A, Grigorescu M.** Aportul ecografiei Doppler în diagnosticul sindromului hepatorenal. Clujul Medical 2009; 82: 552-556
- Cavași A, **Cavași E.** Sindromul hepatorenal. În: Beuran M, Grigorescu M. (eds) *Actualități în patologia ficatului*. Ed Med Univ "Iuliu Hațieganu" Cluj-Napoca 2008: 43-57

Capitole de carte:

- Cavași A, **Cavași E, Vlad L.** Hipertensiunea portală. În: Grigorescu M (ed). *Tratat de hepatologie*. Ed Med Națională București 2004: 157-190

Lucrări apărute în volume de rezumate la manifestări științifice naționale

- Tanțău M, Hamondi W, Fayyad E, Ploaie A, Iobagiu S, **Cavași E, Pascu O.** 1. Studiu prospectiv, randomizat comparativ al scleroterapiei versus ligatura elastic în tratamentul hemoragiei digestive prin ruptură de varice esofagiene 2. Tratamentul endoscopic al litiazei coledociene 3. Tratamentul endoscopic al pancreatitelor cornice. Simpozionul Național de Gastroenterologie și Endoscopie Digestivă, Târgu-Mureș, 4-7 iunie 1997

- **Cavași E**, Ninulescu G. Tratatment cu Fludara în Boala Waldenström. Simpozionul Național de Hematologie, Oradea-Băile Felix, 14-16 oct 1999

ACTIVITATE DIDACTICĂ:

- nov 1996 - mar 2002 – asistent universitar la Catedra de Medicină Internă a Facultății de Medicină Oradea

LIMBI STRĂINE:

- engleză, germană, maghiară
- traducător autorizat în domeniul medicină-farmacie pentru engleză-română, română-engleză, germană-română, română-germană

AFILIERI PROFESIONALE

- Membru al Societății de Gastroenterologie și Hepatologie (SRGH)
- Membru al Socieității de Endoscopie Digestivă (SRED)

Cluj-Napoca,
28.11.2010

Eduard Cavași

**„IULIU HAȚIEGANU” UNIVERSITY OF MEDICINE
AND PHARMACY CLUJ-NAPOCA**

**THE HEPATORENAL
SYNDROME**

PhD thesis abstract

Scientific coordinator

Prof. Dr. Mircea Grigorescu

PhD student

Eduard Cavași

Cluj-Napoca

2010

CONTENTS

LIST OF ABBREVIATIONS	5
INTRODUCTION	6
THEORETICAL PART	8
DEFINITION AND BACKGROUND	9
HISTORY	10
EPIDEMIOLOGY	11
PATHOGENESIS OF HEPATORENAL SYNDROME	12
CLINICAL PRESENTATION OF HRS	23
DIAGNOSIS OF HRS	23
PROGNOSIS OF HRS	29
THE ASSESSMENT OF THE PATIENTS WITH LIVER CIRRHOSIS AND RENAL FAILURE	31
THE CAUSES OF RENAL DYSFUNCTION IN PATIENTS WITH LIVER CIRRHOSIS	34
ALTERNATIVE METHODS FOR EARLY DIAGNOSIS OF HRS	38
PREVENTION OF HRS	40
THERAPY OF HRS	42
SPECIAL PART	47
I. THE ETIOLOGY OF RENAL DYSFUNCTION IN PATIENTS WITH LIVER CIRRHOSIS	48
II. THE VALUE OF RENAL DOPPLER ULTRASONOGRAPHY IN THE DIAGNOSIS OF HRS	74
III. NEW DIRECTIONS IN HRS DIAGNOSIS	85
IIIA. CLINICAL, ULTRASOUND AND PROGNOSTIC ANALYSIS IN PATIENTS WITH ADVANCED LIVER CIRRHOSIS AND HRS	85
IIIB. CYSTATIN C- ALTERNATIVE TO CREATININE IN THE ASSESSMENT OF RENAL FUNCTION IN PATIENTS WITH ADVANCED LIVER CIRRHOSIS AND HRS	105

IIIC. PRO- BNP RELATIONSHIP WITH THE CARDIO-RENAL DYSFUNCTION AND THE SEVERITY OF LIVER DISEASE IN PATIENTS WITH CIRRHOSIS AND ASCITES	133
IIID. ENDOTHELIN-1 CONCENTRATION DOES NOT REFLECT THE PRESENCE OF RENAL VASOCONSTRICTION IN PATIENTS WITH HRS	153
GENERAL CONCLUSIONS	165
PERSONAL CONTRIBUTIONS	168
BIBLIOGRAPHY	169

KEY WORDS:

Liver cirrhosis, hepatorenal syndrome, renal dysfunction, renal Doppler ultrasonography, impedance indices, cystatin C, pro brain natriuretic peptide proBNP, endothelin-1

THE SYNTHESIS OF THE THEORETICAL PART

The hepatorenal syndrome (HRS) is defined as a potentially reversible renal failure that occurs in patients with cirrhosis, ascites and liver failure, as well as in patients with acute liver failure or alcoholic hepatitis in the absence of other cause of renal failure. Creatinine clearance has been excluded from the major diagnostic criteria and minor diagnostic criteria have been removed from the new HRS diagnostic criteria, as defined by the IAC consensus in 2006.

Serum creatinine and creatinine clearance tend to overestimate glomerular filtration rate (GFR) in patients with advanced liver cirrhosis; this has spurred the use of alternative methods for the detection of the renal dysfunction: Doppler ultrasonography with the measurement of renal arterial impedance indices and the determination of serum cystatin C.

THE SYNTHESIS OF THE SPECIAL PART

I. THE ETIOLOGY OF RENAL DYSFUNCTION IN PATIENTS WITH LIVER CIRRHOSIS

Introduction and objectives:

Patients with liver cirrhosis show multiple causes of renal failure: shock, sepsis, nephrotoxic drugs, intrinsic renal diseases, volume depletion following excessive diuresis and large-volume paracentesis. The category of cirrhotics with renal failure which does not identify the causes listed and missing any renal morphological changes is considered to have hepatorenal syndrome.

The differential diagnosis of patients with HRS and those with other causes of renal dysfunction associated with cirrhosis is crucial both in terms of clinical management and

assessing prognosis, but also for the prioritization of liver transplantation or simultaneous liver-kidney transplantation. The present study aimed to establish the causes of renal dysfunction in azotemic patients with liver cirrhosis and the analysis of prognostic factors.

Patients and methods:

This retrospective study was conducted on 284 patients with liver cirrhosis and serum creatinine $\geq 1,5$ mg/dl. The data were taken from the clinical observation sheet: history, physical examination, biochemical analysis, ultrasound examination. For each patient the following prognostic scores were calculated: Child-Pugh, MELD and MELD-Na. The MDRD 6 equation estimated clearance was calculated from the values of: serum creatinine, serum urea, serum albumin, age, sex and race. Patients were analysed and classified in the appropriate type of renal dysfunction according to the specific diagnostic criteria: hepatorenal syndrome (four clinical types), acute kidney injury (prerenal and acute tubular necrosis) and chronic kidney diseases (chronic glomerulonephritis, diabetic nephropathy, non-diabetic glomerulosclerosis, tubulointerstitial nephropathy).

Results:

The categories of kidney diseases identified in the studied group were: type 1, 2, 3 and 4 hepatorenal syndrome in 176 patients (62%), acute kidney injury (prerenal and acute tubular necrosis) in 43 patients (15%) and chronic kidney disease (chronic glomerulonephritis, diabetic nephropathy, non-diabetic glomerulosclerosis, tubulointerstitial nephropathy, polycystic kidney disease and unspecified) in 65 patients (23%). Acute tubular necrosis developed in response to nephrotoxic exposures (aminoglycosides, radiocontrast media exposure) or ischemic insult (septic or hypovolemic shock). From the precipitating factors of hepatorenal syndrome, bacterial infections had an overwhelming contribution (59,1%); especially spontaneous bacterial peritonitis triggered HRS in 50% of cases. Risk factors for developing HRS were: low mean arterial blood pressure, dilutional hyponatremia, increased serum urea/creatinine ratio, low serum albumin, increased bilirubin, increased INR and high Child-Pugh score. MELD and MELD-Na prognostic scores were significantly increased in HRS patients in comparison with the other types of renal dysfunction; this was reflected in high deaths rates during hospitalisation in the HRS group.

Conclusions:

Establishing the type of renal dysfunction in patients with liver cirrhosis and renal failure is important for prognosis and therapy. HRS has the worst prognosis from all causes of renal dysfunction in patients with cirrhosis,.

II. THE VALUE OF RENAL DOPPLER ULTRASONOGRAPHY IN THE DIAGNOSIS OF HRS

Objectives:

The aim of this study was to analyse the value of renal Doppler ultrasonography for detecting early impairment of renal function in patients with liver cirrhosis.

Patients and methods:

The patients were divided into three groups: a group of 35 patients free of liver disease- the control group, a group of 50 patients with liver cirrhosis and normal renal function (from all Child-Pugh categories) and a group of 50 patients with HRS and Child C liver cirrhosis. Patients with other causes of renal failure than HRS were excluded from the study. The interlobar renal arterial impedance indices were estimated: the pulsatility index (PI) and the resistive index (RI).

Results:

Both the PI and RI were significantly higher in nonazotemic cirrhotics (PI=1,18±0,19; RI=0,66±0,06) compared to controls (PI=1,02±0,21; RI= 0,61±0,05) and were significantly higher in hepatorenal syndrome patients (PI=1,38±0,14; RI=0,75±0,06) compared to nonazotemic cirrhotic patients. The PI and RI were higher in cirrhotic patients with ascites, and the highest value was in HRS cirrhotics. Both indices showed significant correlation with increased Child-Pugh score.

Conclusion:

Renal Doppler ultrasonography could be used for the early identification of a subgroup of patients with liver cirrhosis who are at higher risk of developing hepatorenal syndrome (those with higher impedance indices: PI >1,3 and RI >0,71).

III. NEW DIRECTIONS IN HRS DIAGNOSIS

IIIA. CLINICAL, ULTRASOUND AND PROGNOSTIC ANALYSIS IN PATIENTS WITH ADVANCED LIVER CIRRHOSIS AND HRS

Objectives: description of the groups of patients, working methods; clinical, ultrasound and prognostic characterization; and determining risk factors for developing HRS. Data from this part will be used for the following studies IIIB, IIIC and IIID.

Patients and methods:

We studied a total of 88 patients with liver cirrhosis, which were divided into three groups: group 1 - control consisting of 18 patients with compensated liver cirrhosis without ascites, group 2 - consisting of 35 patients with nonazotemic ascitic liver cirrhosis and group 3 - made up of 35 patients with liver cirrhosis and HRS. Exclusion criteria were: other causes of renal failure than SHR, heart failure, gastrointestinal bleeding with haemodynamic instability, thyroid dysfunction, treatment with cortisone or ACE inhibitors. Each patient was evaluated clinically, biochemical (determination of urea, creatinine and creatinine clearance estimate by

Cockcroft-Gault formula, MDRD and MDRD 6), Doppler ultrasound (the measurement of interlobar renal arterial impedance indices: the pulsatility index PI, the resistive index RI and the systolic/diastolic ratio S/D) and prognostic (calculation of the MELD and MELD-Na scores).

Results:

The „cut-off” values of the impedance indices involved in the diagnosis of HRS were: PI > 1,49; RI > 0,71 and S/D > 3,41. The threshold values of the MELD score > 20 and MELD-Na > 29 are useful in determining the risk of HRS. A statistically significant negative correlation between creatinine clearance estimated by MDRD 6 formula and MELD score was obtained, suggesting a worsening of prognosis while reducing renal function. The statistically significant negative correlation between MDRD 6 creatinine estimated clearance and the resistive index reflects a worsening of renal dysfunction while increasing RI. Independent risk factors of HRS resulted from univariate analysis were: ascites, encephalopathy, spontaneous bacterial peritonitis, age, serum sodium, average blood pressure, INR, albumin, Child-Pugh score, PI, RI, S/D, MELD score and MELD –Na score. After applying logistic regression only two parameters- the S/D and the MELD score, retained their value as independent risk factors of HRS.

Conclusions:

Cirrhosis patients with an S/D > 3.41 (in the interlobar territory of the renal artery) and a MELD score > 20 have an increased risk for the occurrence of hepatorenal syndrome.

IIIB. CYSTATIN C- ALTERNATIVE TO CREATININE IN THE ASSESSMENT OF RENAL FUNCTION IN PATIENTS WITH ADVANCED LIVER CIRRHOSIS AND HRS

Objectives:

Early detection of renal dysfunction in patients with advanced liver cirrhosis is important for therapeutic decisions and prognostic assessment. Serum creatinine and creatinine clearance (calculated and estimated from equations) are of limited value in predicting renal function in patients with liver cirrhosis. In this study we investigated the relationship between the serum cystatin C and cystatin C based formula of estimated GFR with serum creatinine, GFR and renal artery impedance indices in patients with cirrhosis at different stages of evolution. The ability of cystatin C to detect early and moderate renal dysfunction was compared with creatinine.

Patients and methods:

88 patients divided into three groups, as described in section IIIA, were enrolled in the study. Since decreased GFR is already present at serum creatinine values <1.5 mg%, we considered that renal dysfunction begins with renal vasoconstriction, which can be measured by Doppler ultrasound (RI > 0,70). For this reason we redistributed the group of 88 patients in two groups depending on the value of RI: a group of 50 patients with renal dysfunction and RI > 0,70 and a group of 38 patients without renal dysfunction with RI ≤ 0,70. The serum cystatin C was

measured in each patient. Also, the estimated GFR formulas based on cystatin C (Hoek formula and Gentian Ruler) and Rule's combined equations based on cystatin C + creatinine were calculated in each case.

Results:

The „cut-off” value of cystatin C > 2208 ng/ml was diagnostic for HRS with $Se=94,29\%$ and $Sp=77,36\%$, respecting the criteria established by IAC for creatinine $> 1,5$ mg%. Assuming that renal dysfunction is present when the $RI > 0,70$, cystatin C value > 2160 ng / ml has a $Se=84\%$ and $Sp= 89.47\%$ for the detection of patients with renal dysfunction. GFR estimated from the combined equation cystatin C + creatinine had the best diagnostic performance in the detection of renal dysfunction – the „cut-off” value <40 ml/min/1,73 m² had the following diagnostic accuracy: $Se=86,7\%$, $Sp=91,89\%$ and $AUC=0,905$.

Conclusions:

Cystatin C is a promising endogenous marker of renal function assessment, especially in patients with advanced liver cirrhosis, in which the disadvantages of serum creatinine became obvious. Cystatin C is useful in detecting early and moderate renal dysfunction, situations in which serum creatinine is often normal. Cystatin C is also valuable in assessing renal function in intense jaundiced patients, in which hyperbilirubinemia interferes with the methods of measurement of creatinine. Cystatin C and derivated clearances correlate with the prognosis and could replace the creatinine in the equation for calculating the MELD score.

IIIC. PRO- BNP RELATIONSHIP WITH THE CARDIO-RENAL DYSFUNCTION AND THE SEVERITY OF LIVER DISEASE IN PATIENTS WITH CIRRHOSIS AND ASCITES

Introduction and objectives:

In liver cirrhosis patients there is a latent cardiac dysfunction called cirrhotic cardiomyopathy. This is characterized by reduced contractile response to stress and disturbance of diastolic relaxation with electrophysiological abnormalities such the as the QT interval prolongation in absence of any organic heart disease. ProBNP is a sensitive marker of cardiac systolic dysfunction.

Circulating proBNP concentration was monitored in patients with cirrhosis at different stages of evolution. ProBNP values were correlated with the markers of cardiac dysfunction (mean arterial blood pressure, QT interval), with the markers of renal dysfunction (estimated GFR) and liver disease severity markers (albumin , bilirubin, INR, Child-Pugh score).

Patients and methods:

88 patients divided into three groups, as described in section IIIA, were enrolled in the study.

Determination of serum proBNP was performed by the enzyme immunoassay method. (normal values=250-350 fmol/ml). The QT_c interval was measured in 46 patients.

Results and discussions:

Serum proBNP values were significantly increased in patients with advanced liver cirrhosis (median values proBNP: in HRS group = 960 fmol / ml and in nonazotemic ascites group = 660 fmol / ml) in comparison with the group of compensated cirrhosis without ascites (median proBNP = 435 fmol /ml).

Median QTc values were significantly increased in the HRS group (460.53 msec) and the nonazotemic ascites group (452.35 msec) compared with the group without ascites (397 msec; $p < 0,05$).

Statistically significant correlations were obtained between QTc interval and proBNP concentration (direct correlation) and between TAM and proBNP concentration (negative correlation).

There was a significant correlation between proBNP concentration and Child-Pugh score, proving the connection between cardiac dysfunction and the markers of the liver disease severity.

Statistically significant correlations between proBNP concentration and estimated clearances support the existing cardio-renal link in patients with advanced cirrhosis.

Significant relationship between MELD and MELD-Na scores and proBNP stresses the prognostic importance of cardiac dysfunction markers.

Conclusions:

The high level of proBNP in patients with advanced cirrhosis (group with ascites and the HRS group) indicates the presence of cardiac dysfunction. The correlation between the concentration of proBNP and GFR proved the pathogenetic role of cardiac dysfunction in the development of HRS. Cardio-renal connection has strong therapeutic implications and optimization of cardiac output is an important part of prevention and treatment of SHR.

IIID. CONCENTRATION OF ENDOTHELIN-1 DOES NOT REFLECT THE PRESENCE OF RENAL VASOCONSTRICTION IN PATIENTS WITH HRS

Objectives:

Endothelin-1, a component of the renal autacoid system, is one of the most potent vasoconstrictor agents known and plays an important role in renal vasoconstriction and decreased glomerular filtration rate in patients with HRS. The serum concentration of ET-1 was followed up in patients with cirrhosis at different stages of evolution (cirrhosis without ascites, nonazotemic cirrhosis with ascites and cirrhosis with HRS) in order to check the possible correlation between circulating levels of ET-1 and the presence of renal dysfunction. We have also pursued the relationship between renal vasoconstriction assessed by Doppler ultrasound method and the serum concentration of endothelin ET-1.

Patients and methods:

The groups of patients, inclusion criteria, exclusion criteria, methods, statistical analysis were described in Chapter IIIA. The total number of 88 patients was redistributed into two groups according to the RI value: a group of 50 patients with renal dysfunction and $RI > 0,70$ and a group of 38 patients without renal dysfunction with $RI \leq 0,70$. Endothelin-1 was determined by the enzyme immunoassay method (the median of normal values = 0.28 fmol/ml).

Results:

Although median values of serum endothelin ET-1 were increased in patients with cirrhosis and ascites and in patients with HRS (1,10 fmol/ml), the differences were not statistically significant compared to the group of cirrhosis without ascites (0,90 fmol/ml). However, increasing ET-1 values were noted in all groups of patients with cirrhosis compared to the normal median value of the kit -0.28 fmol/ml.

Because endothelin ET-1 is considered an important mediator of renal vasoconstriction, it was intended to establish a correlation between RI and the value of ET-1. For this purpose, ET-1 values in patients with $RI \leq 0,70$ were compared with ET-1 values in patients with $RI > 0,70$. Median values of ET-1 were not significantly different in the two subgroups of patients (1.05 fmol / ml in both subgroups). There was no correlation between renal vasoconstriction assessed by Doppler RI index and serum concentration of ET-1.

A total of 17 patients from the whole group had ET-1 over the 5 fmol/ml. Diseases most often associated with elevated ET-1 were: spontaneous bacterial peritonitis, portal vein thrombosis, coronary atherosclerosis, chronic peripheral arteriopathy, bleeding esophageal varices.

Conclusions:

Serum levels of ET-1 did not reflect the existing renal vasoconstriction in patients with advanced liver cirrhosis and renal dysfunction. A significant increase in ET-1 could be a marker of poor prognosis with progression to death, either by variceal bleeding and shock or by type 1 HRS.

GENERAL CONCLUSIONS

-The correct evaluation of renal function and early detection of renal dysfunction in patients with advanced liver cirrhosis are particularly important for therapeutic decisions and prognostic assessment

- The causes of kidney diseases in patients with liver cirrhosis are: type 1, 2, 3 and 4 hepatorenal syndrome (62%), acute kidney injury (prerenal and acute tubular necrosis) (15%) and chronic kidney disease (chronic glomerulonephritis, diabetic nephropathy, non-diabetic glomerulosclerosis, tubulointerstitial nephropathy, polycystic kidney disease and unspecified) (23%)

- Common methods for the assessment of renal function- urea and creatinine, have some limitations in patients with advanced liver cirrhosis

- Doppler ultrasound is an alternative method for estimating renal dysfunction; intrarenal arterial impedance indices PI, RI and S/D evaluate renal vasoconstriction
- The “cut-off” values of the impedance indices with a role in the diagnosis of HRS were established: RI > 0,71; PI > 1,49; and S/D > 3,41
- MELD score > 20 and MELD-Na score > 29 discriminates patients with SHR
- Independent risk factors of HRS resulted in univariate analysis were: ascites, encephalopathy, spontaneous bacterial peritonitis, age, serum sodium, average blood pressure, INR, albumin, Child-Pugh score, PI, RI, S/D, MELD score and MELD –Na score
- After applying logistic regression only two parameters: the S/D and the MELD score retained their value as independent risk factors of HRS
- Serum cystatin C is a good alternative to creatinine for the assessment of renal function in patients with liver cirrhosis
- Cystatin C is useful in detecting early and moderate renal dysfunction, situations in which serum creatinine is often normal
- The „cut-off ” value of Cis > 2208 ng/ml has a role in the diagnosis of HRS for the criterion of creatinine > 1,5 mg/dl
- The “cut-off” value of Cis > 2160 ng / ml has a role in detecting patients with renal dysfunction (RI > 0,70)
- The estimated GFR from the combined equation cistatin C + creatinine has the best performance for the detection of renal dysfunction
- The “cut-off” value of Cl Cis_Cr ≤ 40 ml/min/1,73m² has a role in the detection of renal dysfunction in patients with liver cirrhosis
- In patients with advanced liver cirrhosis there is a latent cardiac dysfunction, clinically silent, characterized by increased proBNP levels, QTc interval prolongation and reduction of TAM
- Cardiac dysfunction is more pronounced as cirrhosis is more advanced
- There is a close link between cardiac dysfunction and GFR, thus reinforcing the pathogenetic role of cardiac dysfunction in the development of HRS
- Serum levels of ET-1 does not reflect existing renal vasoconstriction in patients with advanced liver cirrhosis and renal dysfunction
- A significant increase in ET-1 could be a marker of poor prognosis with progression to death

PERSONAL CONTRIBUTIONS

This represents the first study in Romania that outlined the special role of two alternative methods for the assessment of renal dysfunction in cirrhotic patients: Doppler ultrasound measurement of intrarenal arterial impedance indices and serum cystatin C.

These methods are particularly important in estimating renal function in patients with "masked renal dysfunction" although having a normal serum urea and creatinine.

It is the first study in Romania which revealed the presence of cardiac dysfunction in patients with advanced liver cirrhosis and proved the existence of cardio-renal link.

Its originality consists also in the permanent comparison of Doppler ultrasound parameters for estimating renal vasoconstriction with renal function assessed by the usual and alternative methods - cystatin C and endothelin-1.

Although serum levels of ET-1 do not reflect the existing renal vasoconstriction in patients with advanced liver cirrhosis and kidney dysfunction, its high values are a marker of poor prognosis.

CURRICULUM VITAE

PERSONAL DATA:

Name: CAVAȘI G. EDUARD EMIL
Birth date: 22.08.1968,
Birth place: Satu-Mare
Marital status: married, 1 child
Address: str. Someșului nr. 2-12, sc. 1, ap. 603, Cluj-Napoca
Cellphone: 0040 724205732
E-mail: cavasi_eduard@hotmail.com

STUDIES:

- 1974-1982: Secondary School No.2 Satu-Mare (clasele I-VIII) in german language
- 1982-1986: Philology-History Highschool Satu-Mare; Graduation: 1986
- 1986-1992: “Iuliu Hațieganu” University of Medicine and Pharmacy Cluj-Napoca, Faculty of Medicine, g.p.a. 9,95 ;
M.D. Diploma: 1992, g.p.a. 10

PROFESSIONAL ACTIVITY:

Intern: 1993, County Clinical Hospital Cluj-Napoca

Residency in Internal Medicine 1994 – 1998: (by national contest)

- 1994-1995: internal medicine training - 3rd Medical Clinic Cluj-Napoca
- 1996-1997: rotations in nephrology, cardiology, rheumatology, infectious diseases and diabetes, Cluj-Napoca
- 1998: internal medicine training County Clinical Hospital Oradea

Specialty examination in Internal Medicine: Oct 1998

Residency in Gastroenterology: 1999 – 2003 (by national contest)

- 1999-2002: County Clinical Hospital Oradea
Training abroad:
Apr 2000 – 3rd Medical Clinic Debrecen, Hungary
July 2000–oct 2001 – Rheinisch - Westfaelische Technische Hochschule,
3rd Medical Clinic Aachen, Germany
- Mar 2002 - June 2003: 3rd Medical Clinic Cluj-Napoca

Speciality examination in Gastroenterology: Mar 2003

Senior specialist examination in Internal Medicine: 2005

Competences:

2002: Diagnostic digestive endoscopy

2006: Diagnostic ultrasonography

Workplaces:

- Nov. 2003 - Apr. 2007: Clinical Centre for Diagnosis and Treatment Cluj - Napoca;
- May 2007 - May 2008: Dietrich Boenhoffer Clinic Neubrandenburg, Germany as specialist in internal medicine and gastroenterology
- June 2008 - Sept 2009: Clinical Centre for Diagnosis and Treatment Cluj - Napoca;
- Oct. 2009 until now: Clinical Hospital for Infectious Diseases Cluj-Napoca, Outpatient Department

Postgraduate training:

- 4th June 1997: Presymposium course, National Symposium of Gastroenterology, Târgu Mureș
- 1-30 Nov 1996: Practical electrocardiography (Cardiology Department of the Rehabilitation University Hospital Cluj-Napoca)
- 2 Febr-15 March 1998: Nutrition and Metabolic Diseases (Diabetes Center, Cluj – Napoca)
- 15-27 Aug 1999: Modern Diagnostics and Therapies, Debrecen, Hungary
- 2000: Digestive Endoscopy (3rd Medical Clinic Cluj-Napoca)
- 13 June 2002: Presymposium course, National Symposium of Gastroenterology, Cluj-Napoca
- 2002: Digestive Endoscopy (3rd Medical Clinic Cluj-Napoca)
- 6 Oct - 15 Nov 2002: General Ultrasonography (3rd Medical Clinic Cluj-Napoca)
- 14 June 2006: Presymposium course, National Symposium of Gastroenterology, Poiana Brașov
- 11-13 May 2006: Training Course in Colon Diseases, Cluj-Napoca
- 6th March 2007: International Course of Psychosomatic Medicine, Cluj-Napoca
- 21 Nov 2005 - 13 Jan 2006: Special Ultrasonography (3rd Medical Clinic Cluj-Napoca)
- 18 June 2009: Presymposium course, National Symposium of Gastroenterology, Cluj-Napoca
- 15 Jan - 15 June 2010: Interventional Endoscopy (3rd Medical Clinic Cluj-Napoca)
- 27 March 2010: EAGE course Benign Diseases of the Digestive System

- 9th June 2010: Presymposium course, The 30th National Symposium of Gastroenterology, Hepatology and Digestive Endoscopy, Craiova

Participations to national and international congresses:

- 16-17 Nov 1995: First Cardiovascular Seminar, Budapest, Hungary
- 4-7 June 1997: National Symposium of Gastroenterology, Hepatology and Digestive Endoscopy, Târgu Mureș
- 30th April 1999: Actualities in the Diagnosis and Treatment of Chronic Viral Hepatitis, Oradea
- 18-22 May 1999: The 25th National Congress of The Romanian Diabetes Society
- 14-16 Oct 1999: National Symposium of Hematology, Oradea
- 11 Nov 2000: Aktuelle Gastroenterologie und Hepatologie, , Aachen
- 25-26 Jan 2001: Falk Workshop, Aachen
- 26-27 Jan 2001: 17. Jahrestagung der Deutschen Arbeitsgemeinschaft zum Studium der Leber, Aachen
- 10th Febr 2001: 15. Interdisziplinäres Aachener Schilddrüsensymposium,
- 2-3 March 2001: Aktuelle Gastroenterologie, Ev. Krankenhaus Düsseldorf
- 16-18 April 2001: 8th International Conference on Wilson's Disease and Menkes Disease, Leipzig
- 11-12 May 2001: 10. Jahrestagung der Gesellschaft für Gastroenterologie in Nordrhein-Westfalen, Düsseldorf
- 23-26 May 2001: 36. Jahrestagung der Deutschen Diabetes-Gesellschaft, Aachen
- 9 May 2001: 15. Düsseldorfer Endoskopie - Tag, Duesseldorf
- 12-15 Sept 2001: 56. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten, Münster
- 28 Sept-3 Oct 2001: Falk Symposia No 124-126, Hannover
- 13-16 June 2002: National Symposium of Gastroenterology, Hepatology and Digestive Endoscopy, Constanța
- 1-3 Sept 2004: The 25th National Symposium of Gastroenterology, Hepatology and Digestive Endoscopy, Constanța
- 15-17 June 2006: The 27th National Symposium of Gastroenterology, Hepatology and Digestive Endoscopy, Poiana Brașov
- 4-6 May 2007: Actualities in the Diagnosis and Treatment of Viral Hepatitis, Sighișoara
- 4-7 Oct 2007: 2nd International Symposium of Neurogastroenterology, Cluj-Napoca
- 6 Oct 2007: 2nd Romanian-Bulgarian Symposium of Internal Medicine, Cluj –Napoca
- 25 Apr 2008: Endoskopie 2008 – Endoskopie Live , Berlin

- 18-19 June 2009: The 29th National Symposium of Gastroenterology, Hepatology and Digestive Endoscopy, Cluj-Napoca
- 15-16 Oct 2009: Live Endoscopy Workshop, Cluj-Napoca
- 13-14 May 2010: Romanian-German Symposium of Coloproctology, Timișoara
- 14-16 May 2010: Actualities in the Diagnosis and Treatment of Viral Hepatitis, Sibiu
- 10-11 June 2010: The 30th National Symposium of Gastroenterology, Hepatology and Digestive Endoscopy, Craiova
- 1-3 July 2010: Summer Medical School, Șuitor Maramureș County 2010
- 23-27 Oct 2010: The 18th United European Gastroenterology Week, Barcelona,
- 25-27 Nov 2010: Digestive Endoscopy Workshop and Live Demonstrations, Cluj-Napoca

SCIENTIFIC ACTIVITY:

***In extenso* published papers:**

- **Cavași E.** Sindromul hepatorenal Actualități în definiție, patogeneză, diagnostic și tratament. (The hepatorenal syndrome. Actualities in Definition, Pathogenesis, Diagnosis and Treatment). Clujul Medical 2009; 82: 320-324
- **Cavași E,** Cavași A, Grigorescu M. Aportul ecografiei Doppler în diagnosticul sindromului hepatorenal (The value of Doppler sonography in the diagnosis of the hepatorenal syndrome). Clujul Medical 2009; 82: 552-556
- Cavași A, **Cavași E.** Sindromul hepatorenal (The hepatorenal syndrome). În: Beuran M, Grigorescu M. (eds) *Actualități în patologia ficatului (Actualities in Liver Disease)*. Ed Med Univ “Iuliu Hațieganu” Cluj-Napoca 2008: 43-57

Papers published in abstract:

- Tanțău M, Hamondi W, Fayyad E, Ploaie A, Iobagiu S, **Cavași E,** Pascu O. 1. Studiu prospectiv, randomizat comparativ al scleroterapiei versus ligatura elastica în tratamentul hemoragiei digestive prin ruptură de varice esofagiene 2. Tratamentul endoscopic al litiazei coledociene 3. Tratamentul endoscopic al pancreatitelor cronice. (1. Prospective randomized study upon sclerotherapy versus ligation in the treatment of upper GI bleeding due to esophageal varices 2. Endoscopic treatment of the choledocholithiasis. 3. Endoscopic treatment of chronic pancreatitis), National Symposium of Gastroenterology and Digestive Endoscopy, Târgu-Mureș, 4-7 iunie 1997

- **Cavași E**, Ninulescu G. Tratamente cu Fludara în Boala Waldenström. (Fludara Treatment in Waldenström Disease), National Symposium of Hematology, Oradea-Băile Felix, 14-16 oct 1999

Bookchapters:

- Cavași A, **Cavași E**, Vlad L. Hipertensiunea portală (Portal hypertension). În: Grigorescu M (ed). *Tratat de hepatologie (Textbook of Hepatology)*. Ed Med Națională București 2004: 157-190

TEACHING ACTIVITY:

- Nov 1996 - Mar 2002 – teaching assistant, Department of Internal Medicine, University of Oradea, Faculty of Medicine

FOREIGN LANGUAGES:

- English, German, Hungarian
- Licensed translator in medicine and pharmacy (English - Romanian, Romanian - English, German - Romanian, Romanian – German)

PROFESSIONAL AFFILIATIONS

- Member of the Romanian Society de Gastroenterology and Hepatology (SRGH)
- Member of the Romanian Society of Digestive Endoscopy (SRED)

Cluj-Napoca,
28.11.2010

Eduard Cavași