

## La sindrome epato-renale

### cap 15 Hepato-renal syndrome

Luca Di Lullo<sup>1</sup>, Claudio Ronco<sup>2</sup>, Vincenzo Barbera<sup>1</sup>, Francesca Santoboni<sup>1</sup>, Antonio Bellasi<sup>3</sup>



L. Di Lullo

<sup>1</sup> U.O.C. Nefrologia e Dialisi, Ospedale L. Parodi – Delfino, Colleferro

<sup>2</sup> International Renal Research Institute, Ospedale S. Bortolo, Vicenza

<sup>3</sup> U.O.C. Nefrologia e Dialisi, ASST Lariana, Ospedale S. Anna, Como

#### ABSTRACT

Con il termine di sindrome epato – renale, si intende la sindrome caratterizzata dalla presenza di un coinvolgimento renale nell'ambito di una epatopatia di diverso genere e grado. Lo sviluppo di un danno acuto della funzione renale (AKI – acute kidney injury) fa parte, spesso e volentieri, della storia clinica di una patologia ad insorgenza primitiva dal tratto epato – biliare. Le basi fisiopatologiche della sindrome epato – renale non sono state ancora del tutto chiarite anche se, al momento, conosciamo bene diverse nefropatie in grado di complicare una malattia epato – biliare in stadio terminale.

La prognosi del paziente affetto da sindrome epato – renale è solitamente infausta anche a dispetto della potenziale reversibilità dell'interessamento renale; il trattamento definitivo della malattia risiede esclusivamente nel trapianto di fegato.

**Parole chiave:** insufficienza epatica, malattia renale cronica, trapianto di fegato, emodialisi

#### ABSTRACT

Hepatic and kidney failure are often closely linked (Hepato-Renal Syndrome – HRS). Acute kidney injury (AKI) represents a well – known complication of liver or biliary tract disease. Pathophysiology of HRS is still not completely clear. At this stage we know the biological pathways of several kidney abnormalities in end stage liver disease patients. At the same time patient's prognosis is poor with bad outcomes despite the reversible nature of the kidneys' involvement. Liver transplantation represents the ultimate treatment for HRS patients.

**Keywords:** liver failure, renal failure, liver transplantation, dialysis

## INTRODUZIONE

---

La presenza di un danno acuto della funzione renale (AKI), risulta essere una caratteristica piuttosto peculiare nell'evoluzione di una patologia epato – biliare (1). Sin dalle fine del 1800, un quadro di oliguria è stato descritto in pazienti con epatopatia in stadio avanzato (ascite, cirrosi epatica in fase di scompenso) senza riscontro istologico di coinvolgimento renale primitivo ovvero secondario (2). Nel lontano 1957 Sheila Sherlock descrisse il rapido e progressivo declino della funzione renale in pazienti cirrotici con un quadro caratterizzato da oligo – anuria ed incremento dei valori di creatinina sierica; il lavoro, inoltre, evidenziava la reversibilità del danno renale (sia dal punto di vista clinico che istologico) nel momento in cui si fosse assistito al recupero della funzionalità epatica (3).

Osservazioni successive hanno confermato i dati di Sheila Sherlock; nei reni trapiantati provenienti da pazienti con sindrome epato – renale, non hanno mai evidenziato alterazioni strutturali a carico dei glomeruli e/o dell'interstizio renale (4). Non sono stati ancora del tutto chiariti i meccanismi fisiopatologici alla base dell'insorgenza di una sindrome epato – renale, mentre si conosce molto delle diverse alterazioni morfo – funzionali a carico del parenchima renale in pazienti affetti da epatopatia grave (5)

Il trapianto di fegato rappresenta il trattamento definitivo della sindrome epato – renale ma, sfortunatamente, diversi pazienti decedono nell'attesa di rivedere un trapianto di fegato.

## SINDROME EPATO – RENALE: DEFINIZIONE

---

La prima definizione di Sindrome epato – renale risale al 1996 con una successive “revisione” del 2007 (6, 7); i criteri di definizione medesimi implicano la presenza di estese correlazioni di tipo fisiopatologico tra la malattia epatica e quella renale. Sono state descritte due tipi di sindrome epato – renale: tipo 1 e tipo 2 (8).

La sindrome epato – renale di tipo 1 si configura come una forma ad andamento acuto e si complica nel breve periodo con lo sviluppo di un grave deficit della funzione renale. In linea di massima, la sindrome epato – renale di tipo 1 insorge a seguito di emorragie gastrointestinali, di paracentesi, di epatite acuta ad eziologia eminentemente post – alcoolica e, infine, di peritoniti batteriche (9, 10). Viene spesso complicata, nel suo decorso, da insufficienza cardiaca, eventi cerebrovascolari acuti ed insufficienza cortico – surrenalica. La sindrome epato – renale di tipo 2 presenta, al contrario della precedente, un'evoluzione di tipo cronico e si caratterizza per la comparsa di un deficit progressivo. Al di là dei sopracitati schematismi di tipo didattico, va detto che inevitabilmente la sindrome evolve verso un quadro di malattia renale terminale e molto facilmente una forma di tipo 2 va nella direzione di una sindrome maggiormente assimilabile alla sindrome epato – renale di tipo 1

## FISIOPATOLOGIA DELLA SINDROME EPATO – RENALE

---

I meccanismi fisiopatologici che sottendono allo sviluppo della sindrome epato – renale non sono ancora del tutto chiariti ma sembra ormai ben stabilito come una riduzione della velocità di filtrazione glomerulare renale (GFR) rappresenti il primum movens per l'esordio della stessa. I passaggi principali nell'evoluzione della sindrome, dal punto di vista fisiopatologico, sono ben evidenziati nelle figure 1 e 2.

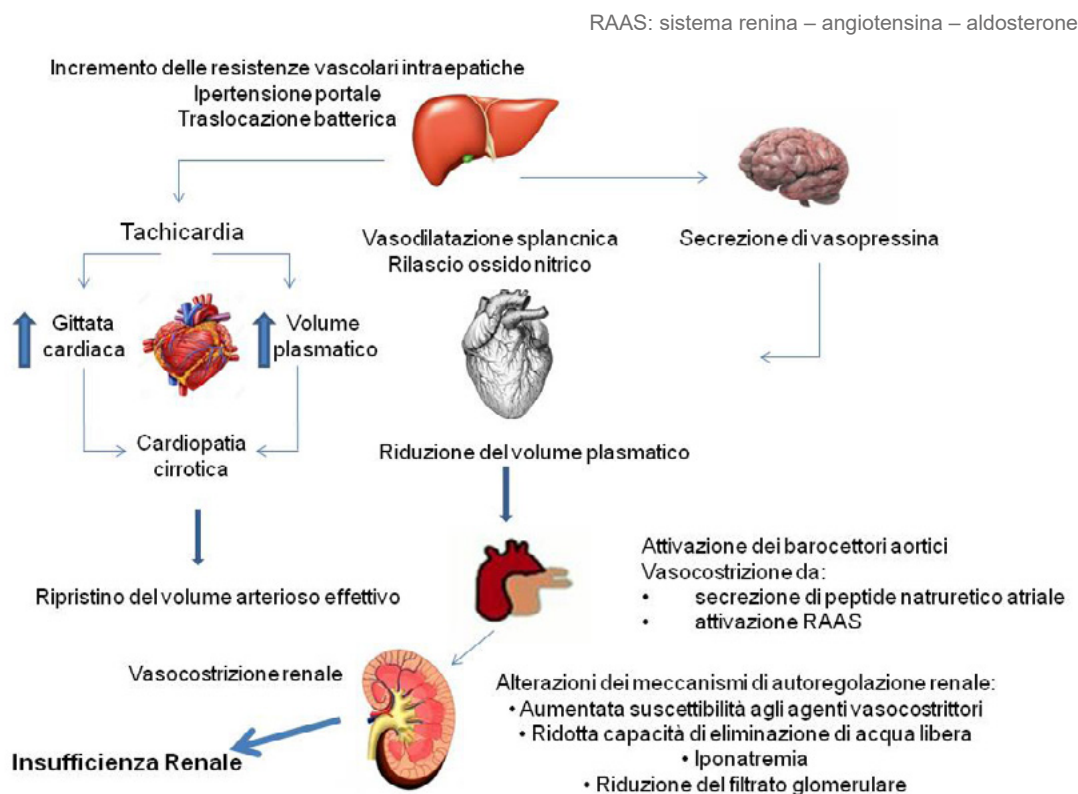


Figura 1 – Fisiopatologia della sindrome epato – renale

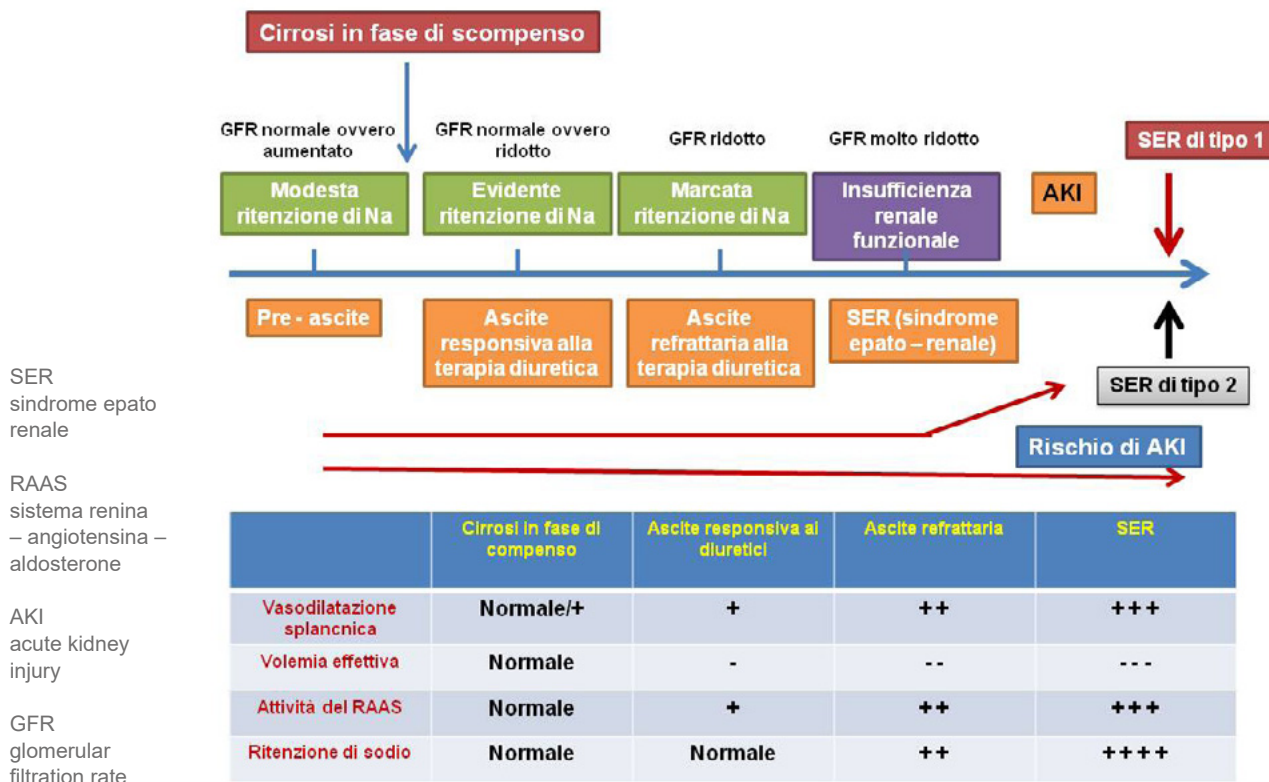


Figura 2 – Evoluzione clinica della sindrome epato – renale

Una riduzione del GFR è strettamente correlata ad una riduzione del volume plasmatico effettivo, a sua volta dovuto alla vasodilatazione splanchnica correlata con l'attivazione del sistema renina – angiotensina – aldosterone (RAAS) e del sistema nervoso simpatico (SNS).

Allo stesso tempo, si assiste anche ad un'aumentata secrezione di ormone antidiuretico (ADH) determinante una vasocostrizione dell'arteriola afferente (12 – 14). I pazienti affetti da sindrome epato – renale evidenziano una ridotta escrezione urinaria del sodio per un aumentato riassorbimento dello stesso a fronte di una ridotta filtrazione glomerulare; la terapia con furosemide e spironolattone risulta essere inefficace proprio per il ridotto afflusso di sodio a livello dell'ansa di Henle e del tubulo distale. Al contempo, una piccola quota di acqua viene riassorbita a livello dei tubuli distali in risposta agli elevati livelli di ADH contribuendo all'instaurarsi di un quadro di oligo – anuria (15, 16).

La vasodilatazione del letto splanchnico rappresenta un punto cardine nella fisiopatologia della sindrome epato – renale, come universalmente riscontrato nella letteratura scientifica dedicata. Nella storia clinica della cirrosi epatica, in una fase precoce, il processo infiammatorio che coinvolge le cellule epatiche promuove la secrezione di collagene all'interno dei sinusoidi epatici incrementando le resistenze vascolari all'interno del sistema portale con conseguente peggioramento del quadro epatico. In conseguenza di quanto appena descritto, si osserva un incremento massivo della secrezione di ossido nitrico (NO) e di altre sostanze ad azione vasodilatatrice da parte delle cellule endoteliali (17). L'incremento dello "shear stress" a livello della parete dei sinusoidi epatici, è alla base della formazione di vasi collaterali con apertura di vasi arteriosi precedentemente chiusi ovvero con neo – formazione di ulteriori vasi grazie a fenomeno di neo – angiogenesi legati all'incremento della produzione di fattori di crescita quali l'endotelial growth factor (EGF) ed il platelet – derived growth factor (PDGF) (18, 19).

Nella patogenesi della sindrome epato – renale, e come già documentato nei pazienti cirrotici con un quadro di ipertensione portale, sembra essere anche coinvolto il passaggio di microrganismi di natura batterica dalla flora intestinale al circolo portale, il tutto mediato dall'attivazione del sistema immunitario e dalla produzione massiva di citochine quali il tumor necrosis factor alpha (TNF- $\alpha$ ) e l'interleuchina 6 (IL – 6) (20 - 22). TNF- $\alpha$ , IL-6 ed endotossine batteriche incrementano la produzione di NO da parte delle cellule endoteliali determinando vasodilatazione del letto splanchnico (23). La vasodilatazione del circolo splanchnico non è, però, sufficiente a spiegare lo sviluppo di una sindrome epato – renale. In primo luogo, l'auto – regolazione del flusso plasmatico renale nei pazienti affetti da cirrosi epatica è di tipo "destrorso" a causa dell'attivazione del sistema nervoso simpatico e di altre sostanze ad azione vasocostrittrice (24).

Con il progredire della malattia epatica, il flusso plasmatico renale diventa maggiormente dipendente dalla pressione arteriosa sistemica; nei pazienti con cirrosi epatica in stadio avanzato, piccole modificazioni della pressione arteriosa sistemica determinano un incremento significativo del flusso plasmatico renale. Allo stesso tempo, possono rendersi evidenti segni di disfunzione ventricolare sinistra con l'instaurarsi di un quadro di "cardiomiopatia cirrotica", condizione per la quale la gittata cardiaca non risulta essere adeguata a bilanciare la volemia effettiva venendosi, quindi, a creare una condizione di ridotta perfusione renale (25, 26). L'ipoperfusione renale può coinvolgere anche le corrispondenti ghiandole surrenaliche con conseguente insufficienza surrenalica ed alterata risposta agli agenti vasocostrittori (27). Sebbene la vasodilatazione splanchnica rappresenti un aspetto fondamentale nella genesi della sindrome epato – renale, il declino progressivo della funzione renale è probabilmente collegato ad altri fattori in grado di danneggiare il parenchima epatico, quali i traumi e l'abuso di farmaci epatotossici (28, 29).

La risposta infiammatoria sistemica al danno epatico può essere anch'essa considerata quale attore sulla scena delle dinamiche fisiopatologiche che concorrono allo sviluppo della sindrome epato – renale. In risposta a fenomeni ischemici localizzati a livello epatico, le cellule di Kupffer rilasciano citochine ad azione pro – infiammatoria quali TNF- $\alpha$ , IL – 6 and IL - 1 $\alpha$  in grado di promuovere fenomeni di tipo infiammatorio a livello polmonare, cardiaco e renale (30, 31).

Gli epatociti, a loro volta, rilasciano molecole intracellulari quali le DAMPs (Damage Associated Molecular Pattern molecules) in grado di potenziare ulteriormente la risposta infiammatoria (32, 33). Ulteriori agenti pro – infiammatori, inclusi gli acidi biliari circolanti, l'acido urico e gli immuno – complessi circolanti, possono contribuire alla genesi di un danno renale acuto (AKI) (34). Le citochine ad azione pro – infiammatoria sono in grado di danneggiare direttamente il parenchima renale agendo a livello delle cellule endoteliali renali e causando la perdita della capacità, da parte delle stesse, di regolare il “reclutamento” delle cellule della serie bianca (35, 36).

Evidenze recenti sottolineano il ruolo dell'intestino nel processo infiammatorio legato alla capacità di rilasciare in circolo IL – 17, i cui depositi più consistenti sono localizzati a livello delle cellule di Paneth situate alla base delle cripte intestinali e deputate alla produzione di proteine cationiche in grado di proteggere l'intestino dalle infezioni batteriche (le cosiddette “difensine”). In relazione ai fenomeni ischemici (epatici e/o renali) precedentemente descritti, le cellule di Paneth rilasciano in circolo grandi quantitativi di IL-17 in grado di favorire e diffondere il processo infiammatorio (37).

## DIAGNOSI

---

La carenza di criteri diagnostici universalmente riconosciuti, rende difficoltosa la diagnosi di sindrome epato – renale. Gli attuali criteri basati su volume del liquido ascitico non possono essere applicato in virtù dell'elevata percentuale di pazienti oligo – anurici (38). Per quanto concerne il dosaggio di eventuali biomarcatori, la Cistatina – C è attualmente considerata per un eventuale impiego clinico nei pazienti affetti da sindrome epato – renale. La Cistatina – C viene liberamente filtrata a livello glomerulare e metabolizzata a livello delle cellule tubulari; i suoi livelli plasmatici sono indipendenti dalla massa muscolare, dall'età e dal sesso e non sono modificabili in corso di patologie infiammatorie ovvero neoplastiche (39).

Un altro biomarcatore potenzialmente utile per la diagnosi precoce di sindrome epato – renale è rappresentato da NGAL (neutrophil gelatinase-associated lipocalin-2), espresso dalle cellule dei tubuli renali danneggiate dall'insulto ischemico e secreto dalle stesso entro due ore dal danno renale acuto (40). Il dosaggio di NGAL può consentire di distinguere tra sindrome epato – renale ed altre forme di interessamento secondario renale; infatti, mentre i livelli di NGAL sono particolarmente elevati in corso di AKI e bassi in corso di malattia renale cronica da altre cause, si posizionano a livelli intermedi nei pazienti affetti da sindrome epato – renale.

Altri biomarcatori, ancora non del tutto verificati per la diagnosi precoce di sindrome epato – renale, includono la GPT, le transaminasi, l'IL-18 ed il recettore di tipo 1 per il virus dell'epatite A. Marcatori indicativi di vasocostrizione dell'arteriola afferente sono stati proposti per la diagnosi di sindrome epato – renale ed includono il dosaggio dei livelli plasmatici di noradrenalina (indice di attività del sistema nervoso simpatico) e di attività reninica plasmatica (indice di attività del sistema renina – angiotensina – aldosterone) (40).

## TRATTAMENTO

---

### Terapia farmacologica

Le opzioni terapeutiche nel paziente affetto da sindrome epato – renale sono abbastanza limitate e, generalmente, si tratta di terapie in grado, quanto più possibile, di gestire il paziente in attesa che questi possa essere eventualmente sottoposto a trapianto di fegato. Alle terapie specifiche

vanno poi sommate le terapie di supporto in grado di prevenire ed eventualmente trattare tutti quelle complicanze legate alla presenza di fattori di rischio specifici quali:

- Paracentesi con sottrazione di elevati volumi di liquido ascitico
- Impiego di antibiotici per trattamento di episodi peritonitici.
- Impiego di farmaci ad azione nefrotossica e di mezzi di contrasto iodati per procedure radiologiche

Allo stato attuale delle conoscenze sono pochi i farmaci specifici in grado di agire sul grado di vasodilatazione dell'albero splancnico: tra questi va annoverata la Terlipressina, un analogo della vasopressina attivo sui recettori di tipo 1 per la vasopressina presenti a livello della circolazione splancnica (41). La terlipressina, somministrata in contemporanea con l'albumina per via infusione, rappresenta una terapia di prima scelta nel trattamento dei pazienti affetti da sindrome epato – renale di tipo 1 (51, 52) e garantisce una buona efficacia anche nei pazienti con insufficienza epatica e renale di grado lieve (bilirubinemia totale < 10 mg/dl ed eGFR > 40 ml/min/1.73 m<sup>2</sup>).

Altri farmaci ad azione vasocostrittiva, come la milodrina, un agonista  $\alpha$ -adrenergico, e l'octreotide, si sono rivelati meno efficaci della terlipressina. Come accennato nei paragrafi precedenti, l'attivazione di canali neuro – ormonali in corso di sindrome epato – renale, può condurre a ritenzione idro – salina; per tale motivo esiste tuttora un grande interesse per farmaci in grado di legarsi ai recettori V2 della vasopressina, i cosiddetti vaptani. Questi farmaci sono in grado di agire in maniera favorevole a livello della circolo ematico renale con impatto positivo a livello di filtrazione glomerulare nei pazienti cirrotici con ascite refrattaria e/o iponatremia.

L'azione della vasopressina (AVP) è mediata da diversi sottotipi di recettori: V1a, V1b e V2; questi ultimi sono espressi a livello delle cellule principali dei tubuli collettori renali e sono in grado di modulare la mobilitazione intracellulare di acquaporina 2 verso le membrane plasmatiche apicali favorendo il riassorbimento di acqua libera. L'AVP agisce dunque sui recettori V2 situati a livello della superficie basolaterale delle cellule tubulari principali determinando attivazione dell'adenilciclasi e della proteinchinasi; tale attivazione enzimatica consente alla frazione di acqua libera di muoversi contro gradiente osmotico con conseguente rientro della stessa nella circolazione sistemica attraverso la membrana basolaterale (43). I vaptani agiscono determinando acquaresi (produzione di urine libere da soluti) e, proprio per questo, promuovono escrezione di acqua (ma non di elettroliti) e sono stati impiegati nel trattamento dell'ascite refrattaria e dell'iponatremia da diluizione.

Il principale approccio terapeutico in caso di iponatremia è rappresentato dall'incremento dell'escrezione di acqua pura (44, 45); dalle poche informazioni provenienti da lavori presenti in letteratura, si deduce che un breve periodo di terapia con vaptani (da 1 a 4 settimane), è in grado di favorire l'escrezione di acqua libera con conseguente aumento dei livelli plasmatici di sodio, il tutto senza determinare alterazioni dei parametri di funzionalità renale, natriuresi e squilibrio dell'asse renina – angiotensina – aldosterone (46 – 49). I principali effetti collaterali della terapia con vaptani sono rappresentati da: aumento della sensazione di sete, ipernatremia, insufficienza renale acuta e demielinizzazione pontina da incremento acuto dei livelli di natremia (46 – 49).

L'impiego del Tolvaptan è stato approvato negli USA ed in Europa per il trattamento dell'iponatremia severa (< 125 mmol/L) da SIADH (sindrome da inappropriata secrezione di ormone antidiuretico) con un dosaggio iniziale di 15 mg/die da aumentare a 30/60 mg/die in base alle concentrazioni sieriche di sodio. Vi è, inoltre, da considerare come la Food and Drug Administration (FDA) abbia proibito l'uso di Tolvaptan in pazienti con malattia epatica (cirrosi inclusa) in quanto non vi sono dati certi in grado di provarne l'efficacia in questa tipologia di pazienti (50). La terapia con Tolvaptan andrebbe riservata ai soli pazienti con iponatremia ipervolemica (< 125 mmol/L) ed iniziata in ambiente ospedaliero; i pazienti andrebbero dimessi nel momento in cui i livelli di sodio si mantengono stabili e non richiedano ulteriori aggiustamenti del dosaggio (51).

### Terapia non farmacologica

Un approccio di tipo non farmacologico al trattamento della sindrome epato – renale prevede il potenziale impiego della terapia sostitutiva della funzione renale, della TIPS (shunt porto – sistemico intraepatico trans – giugulare) e del trapianto di fegato, unico vero trattamento definitivo. Il trattamento emodialitico è indicato, principalmente, come terapia di supporto per contrastare la comparsa di iperkalemia, acidosi metabolica ed eventuale edema polmonare da sovraccarico di volume (52).

La TIPS è in grado di ridurre il grado di ipertensione portale e ridurre l'iperattività del sistema nervoso simpatico e di quello renina – angiotensina – aldosterone (53, 54); allo stesso tempo determina un incremento della gittata cardiaca e provoca vasodilatazione periferica. La TIPS andrebbe eseguita solo in pazienti con funzione epatica stabile e come terapia ponte in attesa del trapianto di fegato.

Il trattamento ideale e definitivo della sindrome epato – renale è rappresentato unicamente dal trapianto di fegato in grado di impattare favorevolmente anche sulla funzione renale, soprattutto nei primi stadi di malattia. Purtroppo la limitata disponibilità di parenchimi epatici trapiantabili comporta il decesso di un gran numero di pazienti che non riescono a sopravvivere al lungo periodo in lista d'attesa (55).

**BIBLIOGRAFIA**

1. Quincke, H.; Nothnagel, H. *Specielle Pathologie und Therapie*. Vol. xviii. Vienna: 1899. p. 63
2. F A. Clinical report on hydro-peritoneum, based on analysis of forty-six cases. *Am J Med Sci*. 1863; 45:306–39
3. Hecker R, Sherlock S. Electrolyte and circulatory changes in terminal liver failure. *Lancet*. 1956; 271(6953):1121–5. [PubMed: 13377688]
4. Koppel MH, Coburn JW, Mims MM, Goldstein H, Boyle JD, Rubini ME. Transplantation of cadaveric kidneys from patients with hepatorenal syndrome Evidence for the functional nature of renal failure in advanced liver disease. *N Engl J Med*. 1969; 280(25):1367–71. [PubMed: 4890476]
5. Gines P, Guevara M, Arroyo V, Rodes J. Hepatorenal syndrome. *Lancet*. 2003; 362(9398):1819–27. [PubMed: 14654322]
6. Arroyo V, Gines P, Gerbes AL, Dudley FJ, Gentilini P, Laffi G, et al. Definition and diagnostic criteria of refractory ascites and hepatorenal syndrome in cirrhosis. *International Ascites Club. Hepatology*. 1996; 23(1):164–76. [PubMed: 8550036]
7. Salerno F, Gerbes A, Gines P, Wong F, Arroyo V. Diagnosis, prevention and treatment of hepatorenal syndrome in cirrhosis. *Gut*. 2007; 56(9):1310–8. [PubMed: 17389705]
8. European Association for the Study of the L. EASL clinical practice guidelines on the management of ascites, spontaneous bacterial peritonitis, and hepatorenal syndrome in cirrhosis. *J Hepatol*. 2010; 53(3):397–417. [PubMed: 20633946]
9. Gines A, Escorsell A, Gines P, Salo J, Jimenez W, Inglada L, et al. Incidence, predictive factors, and prognosis of the hepatorenal syndrome in cirrhosis with ascites. *Gastroenterology*. 1993; 105(1):229–36. [PubMed: 8514039]
10. Follo A, Llovet JM, Navasa M, Planas R, Forns X, Francitorra A, et al. Renal impairment after spontaneous bacterial peritonitis in cirrhosis: incidence, clinical course, predictive factors and prognosis. *Hepatology*. 1994; 20(6):1495–501. [PubMed: 7982650]
11. Gines P, Schrier RW. Renal failure in cirrhosis. *N Engl J Med*. 2009; 361(13):1279–90. [PubMed: 19776409]
12. Moller S, Hobolth L, Winkler C, Bendtsen F, Christensen E. Determinants of the hyperdynamic circulation and central hypovolaemia in cirrhosis. *Gut*. 2011; 60(9):1254–9. [PubMed: 21504996]
13. Sacerdoti D, Bolognesi M, Merkel C, Angeli P, Gatta A. Renal vasoconstriction in cirrhosis evaluated by duplex Doppler ultrasonography. *Hepatology*. 1993; 17(2):219–24. [PubMed: 8428719]
14. Maroto A, Gines A, Salo J, Claria J, Gines P, Anibarro L, et al. Diagnosis of functional kidney failure of cirrhosis with Doppler sonography: prognostic value of resistive index. *Hepatology*. 1994; 20(4 Pt 1):839–44. [PubMed: 7927224]
15. Linas SL, Anderson RJ, Guggenheim SJ, Robertson GL, Berl T. Role of vasopressin in impaired water excretion in conscious rats with experimental cirrhosis. *Kidney Int*. 1981; 20(2):173–80. [PubMed: 7289402]
16. Bichet DG, Van Putten VJ, Schrier RW. Potential role of increased sympathetic activity in impaired sodium and water excretion in cirrhosis. *N Engl J Med*. 1982; 307(25):1552–7. [PubMed: 6755251]
17. Schrier RW, Arroyo V, Bernardi M, Epstein M, Henriksen JH, Rodes J. Peripheral arterial vasodilation hypothesis: a proposal for the initiation of renal sodium and water retention in cirrhosis. *Hepatology*. 1988; 8(5):1151–7. [PubMed: 2971015]
18. Van Steenkiste C, Geerts A, Vanheule E, Van Vlierberghe H, De Vos F, Olievier K, et al. Role of placental growth factor in mesenteric neoangiogenesis in a mouse model of portal hypertension. *Gastroenterology*. 2009; 137(6):2112–24 e1-6. [PubMed: 19751735]
19. Paternostro C, David E, Novo E, Parola M. Hypoxia, angiogenesis and liver fibrogenesis in the progression of chronic liver diseases. *World J Gastroenterol*. 2010; 16(3):281–8. [PubMed: 20082471]
20. Bellot P, Frances R, Such J. Pathological bacterial translocation in cirrhosis: pathophysiology, diagnosis and clinical implications. *Liver Int*. 2013; 33(1):31–9. [PubMed: 23121656]
21. Sugano S. Endotoxin levels in cirrhotic rats with sterile and infected ascites. *Gastroenterol Jpn*. 1992; 27(3):348–53. [PubMed: 1624078]
22. Heller J, Sogni P, Barriere E, Tazi KA, Chauvelot-Moachon L, Guimont MC, et al. Effects of lipopolysaccharide on TNF-alpha production, hepatic NOS2 activity, and hepatic toxicity in rats with



- cirrhosis. *J Hepatol.* 2000; 33(3):376–81. [PubMed: 11019992]
23. Wiest R, Das S, Cadelina G, Garcia-Tsao G, Milstien S, Groszmann RJ. Bacterial translocation in cirrhotic rats stimulates eNOS-derived NO production and impairs mesenteric vascular contractility. *J Clin Invest.* 1999; 104(9):1223–33. [PubMed: 10545521]
24. Stadlbauer V, Wright GA, Banaji M, Mukhopadhyaya A, Mookerjee RP, Moore K, et al. Relationship between activation of the sympathetic nervous system and renal blood flow autoregulation in cirrhosis. *Gastroenterology.* 2008; 134(1):111–9. [PubMed: 18166350]
25. Ruiz-del-Arbol L, Urman J, Fernandez J, Gonzalez M, Navasa M, Monescillo A, et al. Systemic, renal, and hepatic hemodynamic derangement in cirrhotic patients with spontaneous bacterial peritonitis. *Hepatology.* 2003; 38(5):1210–8. [PubMed: 14578859]
26. Ruiz-del-Arbol L, Monescillo A, Arocena C, Valer P, Gines P, Moreira V, et al. Circulatory function and hepatorenal syndrome in cirrhosis. *Hepatology.* 2005; 42(2):439–47. [PubMed: 15977202]
27. Cooper MS, Stewart PM. Corticosteroid insufficiency in acutely ill patients. *N Engl J Med.* 2003; 348(8):727–34. [PubMed: 12594318]
28. Helwig F, Schutz C. A further contribution to the liver-kidney syndrome. *J Lab and Clin Med.* 1935; 21:264.
29. Wilensky A. Occurrence, Distribution and Pathogenesis of So-Called Liver Death and/or the Hepatorenal Syndrome. *Arch Surg.* 1939; 38:625.
30. Tsung A, Hoffman RA, Izuishi K, Critchlow ND, Nakao A, Chan MH, et al. Hepatic ischemia/reperfusion injury involves functional TLR4 signaling in nonparenchymal cells. *J Immunol.* 2005; 175(11):7661–8. [PubMed: 16301676]
31. Tanaka Y, Maher JM, Chen C, Klaassen CD. Hepatic ischemia-reperfusion induces renal heme oxygenase-1 via NF-E2-related factor 2 in rats and mice. *Mol Pharmacol.* 2007; 71(3):817–25. [PubMed: 17151289]
32. Wang H, Bloom O, Zhang M, Vishnubhakat JM, Ombrellino M, Che J, et al. HMG-1 as a late mediator of endotoxin lethality in mice. *Science.* 1999; 285(5425):248–51. [PubMed: 10398600]
33. Andersson U, Wang H, Palmblad K, Aveberger AC, Bloom O, Erlandsson-Harris H, et al. High mobility group 1 protein (HMG-1) stimulates proinflammatory cytokine synthesis in human monocytes. *J Exp Med.* 2000; 192(4):565–70. [PubMed: 10952726]
34. Lee HT, Park SW, Kim M, D'Agati VD. Acute kidney injury after hepatic ischemia and reperfusion injury in mice. *Lab Invest.* 2009; 89(2):196–208. [PubMed: 19079326]
35. Teoh NC, Farrell GC. Hepatic ischemia reperfusion injury: pathogenic mechanisms and basis for hepatoprotection. *J Gastroenterol Hepatol.* 2003; 18(8):891–902. [PubMed: 12859717]
36. Sutton TA, Mang HE, Campos SB, Sandoval RM, Yoder MC, Molitoris BA. Injury of the renal microvascular endothelium alters barrier function after ischemia. *Am J Physiol Renal Physiol.* 2003; 285(2):F191–8. [PubMed: 12684225]
37. Park SW, Kim M, Brown KM, D'Agati VD, Lee HT. Paneth cell-derived interleukin-17A causes multiorgan dysfunction after hepatic ischemia and reperfusion injury. *Hepatology.* 2011; 53(5): 1662–75. [PubMed: 21360570]
38. Wong F, Nadim MK, Kellum JA, Salerno F, Bellomo R, Gerbes A, et al. Working Party proposal for a revised classification system of renal dysfunction in patients with cirrhosis. *Gut.* 2011; 60(5): 702–9. [PubMed: 21325171]
39. Randers E, Erlandsen EJ. Serum cystatin C as an endogenous marker of the renal function—a review. *Clin Chem Lab Med.* 1999; 37(4):389–95. [PubMed: 10369108]
40. Verna EC, Brown RS, Farrand E, Pichardo EM, Forster CS, Sola-Del Valle DA, et al. Urinary neutrophil gelatinase-associated lipocalin predicts mortality and identifies acute kidney injury in cirrhosis. *Dig Dis Sci.* 2012; 57(9):2362–70. [PubMed: 22562534]
41. Cooper MS, Stewart PM. Corticosteroid insufficiency in acutely ill patients. *N Engl J Med.* 2003; 348(8):727–34. [PubMed: 12594318]
42. Tsai MH, Peng YS, Chen YC, Liu NJ, Ho YP, Fang JT, et al. Adrenal insufficiency in patients with cirrhosis, severe sepsis and septic shock. *Hepatology.* 2006; 43(4):673–81. [PubMed: 16557538]
43. Kumar P, Clark M, editors. *Kumar and Clark's Clinical Medicine.* 7 ed. Edinburgh: Saunders Elsevier; 2009.pp.649–663
44. Quittnat F, Gross P. Vaptans and the treatment of water-retaining disorders. *Semin Nephrol.* 2006;26:234–243.
45. Ginès P. Vaptans: a promising therapy in the management of advanced cirrhosis. *J Hepatol.* 2007;46:1150–1152

46. Schrier RW, Gross P, Gheorghide M, Berl T, Verbalis JG, Czerwiec FS, Orlandi C. Tolvaptan, a selective oral vasopressin V2-receptor antagonist, for hyponatremia. *N Engl J Med.* 2006;355:2099-2112
47. O'Leary JG, Davis GL. Conivaptan increases serum sodium in hyponatremic patients with end-stage liver disease. *Liver Transpl.* 2009;15:1325-1329
48. Gerbes AL, Gülberg V, Ginès P, Decaux G, Gross P, Gandjini H, Djian J. Therapy of hyponatremia in cirrhosis with a vasopressin receptor antagonist: a randomized double-blind multicenter trial. *Gastroenterology.* 2003;124:933-939
49. Wong F, Blei AT, Blendis LM, Thuluvath PJ. A vasopressin receptor antagonist (VPA-985) improves serum sodium concentration in patients with hyponatremia: a multicenter, randomized, placebo-controlled trial. *Hepatology.* 2003;37:182-191
50. Available from: <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm350062.htm>
51. European Association for the Study of the Liver. EASL clinical practice guidelines on the management of ascites, spontaneous bacterial peritonitis, and hepatorenal syndrome in cirrhosis. *J Hepatol.* 2010;53:397-417
52. Wadei HM. Hepatorenal syndrome: a critical update. *Semin Respir Crit Care Med.* 2012; 33(1): 55-69. [PubMed: 22447261]
53. Somberg KA, Lake JR, Tomlanovich SJ, LaBerge JM, Feldstein V, Bass NM. Transjugular intrahepatic portosystemic shunts for refractory ascites: assessment of clinical and hormonal response and renal function. *Hepatology.* 1995; 21(3):709-16. [PubMed: 7875668]
54. Quiroga J, Sangro B, Nunez M, Bilbao I, Longo J, Garcia-Villarreal L, et al. Transjugular intrahepatic portal-systemic shunt in the treatment of refractory ascites: effect on clinical, renal, humoral, and hemodynamic parameters. *Hepatology.* 1995; 21(4):986-94. [PubMed: 7705810]
55. Ng CK, Chan MH, Tai MH, Lam CW. Hepatorenal syndrome. *Clin Biochem Rev.* 2007; 28(1):11-7. [PubMed: 17603637]

**CORRISPONDENZA A:**

Luca Di Lullo

U.O.C. Nefrologia e Dialisi Ospedale "L. Parodi – Delfino"

Piazza A. Moro, 1 - 00034 Colferro (Roma)

Tel +39 0697223209 - Fax +39 0697223213

Email [dilulloluca69@gmail.com](mailto:dilulloluca69@gmail.com)