

Det hepatorenale syndrom

Fra patofysiologi til klinisk praksis

Overlæge Søren Møller, professor Jens H. Henriksen & overlæge Flemming Bendtsen

H:S Hvidovre Hospital, Klinisk Fysiologisk/nuklearmedicinsk Afdeling og Gastroenheden, Medicinsk sektion

Det hepatorenale syndrom (HRS) betegner et funktionelt nyresvigt hos patienter med fremskreden leversygdom, helt overvejende cirrose. HRS er karakteriseret ved et progressivt fald i den glomerulære filtration og nyregennemblødning samt en nedsat renal udskillelse af vand og natrium [1]. HRS kan fremprovokeres af en række udløsende faktorer, herunder infektioner. Prognosen har hidtil været særdeles dårlig med kun få ugers overlevelse, hvorfor tilstanden har været forbundet med en vis terapeutisk nihilisme.

De seneste ti års forskning har afsløret en kompliceret patofysiologi, hvor nyrernes funktionsnedsættelse er intimt afhængig af påvirkningen af den metabolisk og hæmodynamisk ændrede leverfunktion samt af ændringerne i det systemiske kredsløb [2]. Nedsat leverfunktion og øget portaltryk med portosystemisk shuntning med perifer vasodilatation til følge fører til udvikling af et hyperdynamisk systemisk kredsløb med nedsat arterielt blodtryk, central hypovolæmi og reflektorisk aktivering af alle potente vasokonstriktoriske systemer. Det nedsatte arterielle blodtryk, den centrale hypovolæmi og udtalt renal vasokonstriktion er de væsentligste elementer i patofysiologien bag HRS.

Resultaterne af nyere undersøgelser peger på, at en multimodalstrategi bør anlægges i behandlingen af HRS. I flere undersøgelser har man fundet signifikant effekt på overlevelse ved at modvirke den arterielle hypotension og hypovolæmi ved behandling med vasokonstriktoren terlipressin og volumenekspansion med human albumin i kombination [1]. Infektioner, især i form af spontan bakteriel peritonitis, synes at spille en udløsende og medvirkende rolle hos mange patienter, hvorfor man bør være opmærksom på infektion ved selv en beskeden påvirkning af nyrefunktionen [3]. Behandlingen af HRS tilsigter fortsat en forlængelse af sygdomsforløbet i ventetiden på en levertransplantation, der stadig er den eneste radikale behandling. I et nyere studie har man vist, at behandling af patienter med HRS med vasopressinanaloger forud for en levertransplantation resulterer i en signifikant bedre overlevelse [4]. Anlæggelsen af transjugulær intrahepatisk portosystemisk shunt (TIPS) har dog også vist sig at bedre nyrefunktionen og deaktivere vasoaktive systemer. Ingen af de nævnte

behandlinger har dog kunnet normalisere nyrefunktionen. I et nyt arbejde af *Wong et al* [5] anvendtes en kombinationsstrategi, hvor patienter med HRS blev behandlet med en kombination af midodrin (en alfa-receptor-agonist), octreotid (somatostatinanalog) og humant albumin med signifikant bedring af nyrefunktionen hos flertallet af patienterne til følge. De patienter, der responderede på behandlingen, fik anlagt TIPS med normalisering af nyrefunktionen i op til 12 måneder efter behandlingen. Dette er formentlig det første studie, hvori man påviser normalisering af nyrefunktionen hos patienter med hepatorenalt syndrom, og det er et eksempel på, hvordan en multimodal strategi med afsæt i den patofysiologiske viden kan bidrage til en praktisk klinisk revertering af et tidligere ikkebehandleligt syndrom. Fra en patofysiologisk synsvinkel bidrager alfareceptoragonisten til at bedre det arterielle blodtryk og derved øge det renale perfusionstryk. Octreotid modvirker den splankniske vasodilatation og reducerer misforholdet mellem den udtalte systemiske vasodilatation og det reducerede centrale blodvolumen. Albumin bidrager ligeledes med at øge det intravaskulære volumen. Endelig bidrager TIPS-anlæggelsen med yderligere at bedre den systemiske hæmodynamik og den renale cirkulation, bl.a. ved at returnere et betydeligt blodvolumen fra den splankniske til den systemiske cirkulation, hos nogle patienter dog på bekostning af en øget hyperdynamisk cirkulation.

Kommentar

Der synes ikke længere at være belæg for tidligere tiders pessimistiske syn på behandlingen af patienter med HRS. Det funktionelt betingede nyresvigt ved HRS er nu hos flere patienter reversibelt endog med mulighed for normalisering af nyrefunktionen. Det nye mantra i behandlingen bør være kombinationsbehandling, hvor forskellige elementer i den patofysiologiske proces angribes farmakologisk og/eller invasivt med henblik på bedring af såvel den systemiske, som den renale cirkulation. Der forestår fortsat en stor udfordring i bedre at forstå den komplicerede patofysiologi og derved at udvælge den rette kombination til den rette patient.

E-mail: soeren.moeller@hh.hosp.dk.

Litteratur

1. Gines P, Guevara M, Arroyo V et al. Hepatorenal syndrome. *Lancet* 2003;362:1819-27.
2. Møller S, Henriksen JH. Pathogenesis and pathophysiology of hepatorenal syndrome – is there scope for prevention? *Aliment Pharmacol Ther* 2004;20 (suppl 3):31-41.
3. Ruiz-Del-Arbol L, Urman J, Fernandez J et al. Systemic, renal, and hepatic he-

VIDENSKAB OG PRAKSIS | AKADEMISKE AFHANDLINGER

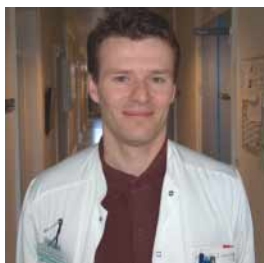
modynamic derangement in cirrhotic patients with spontaneous bacterial peritonitis. *Hepatology* 2003;38:1210-8.

4. Restuccia T, Ortega R, Guevara M et al. Effects of treatment of hepatorenal syndrome before transplantation on posttransplantation outcome. *J Hepatol* 2004;40:140-6.
5. Wong F, Pantea L, Sniderman K. Midodrine, octreotide, albumin, and TIPS in selected patients with cirrhosis and type 1 hepatorenal syndrome. *Hepatology* 2004;40:55-64.

> AKADEMISKE AFHANDLINGER

Læge Claus Højbjerg Gravholt:

Epidemiological, endocrine and metabolic features in Turner syndrome



Denne disputats er baseret på 11 kliniske og epidemiologiske studier under min ansættelse som klinisk assistent ved Medicinsk Afdeling M, Århus Sygehus, Århus Universitetshospital, og Medicinsk Forskningslaboratorium, Aarhus Universitet, fra 1994 til 2001.

Turner-syndrom er forbundet med reduceret sluthøjde, gonadal dysgenesi medførende østrogendeficiens og infertilitet. Derudover er en række stigmata og sygdomme associeret med syndromet. Den intellektuelle kapacitet ligger inden for normalområdet.

Formålet med den aktuelle disputats er at klarlægge epidemiologiske og endokrinologiske aspekter af Turner-syndrom.

Behandling med højdosisvæksthormon (GH) i barndommen tillader en normal sluthøjde. Serumniveauer for alle kendte vækstfaktorer er normale eller lavt-normale, og moduleres af kropssammensætning, men på trods af dette ses der udtalt GH- og/eller IGF-resistens. Vi finder mindre abnormiteter i GH-IGF-IGFBP-aksen, med øget IGFBP-3-proteolyse. Behandling med GH inducerer insulinresistens, som forsvinder ved behandlingsophør.

Vi finder generelt øget morbiditet og mortalitet ved Turner-syndrom. Type 2-diabetes, hypothyreose, osteoporose og frakturer, kardiovaskulære sygdomme, inklusive hypertension og apopleksi, ses hyppigt. Ætiologien bag en række af de kendte sygdomstilstande og abnorme forhold er ikke klarlagt. Men kliniske studier viser at hypertension og glukosetolerance forekommer hyppigt, sammen med specifikke ændringer i muskelcelletyper. Endvidere ses nedsat knoglemasse og lavt niveau af D-vitamin. Osteoporose og øget frakturrisiko er en bekymring i voksenlivet. Langtidsopfølgning er nødvendig

for at kunne tilbyde den ideale kønshormonsubstitutionsbehandlings-(HRT)-regime for opnåelse af maksimal *peak bone mass* og vedligeholdelse af BMD uden at kompromittere sluthøjden, timingen af den pubertale induktion og udvikling af normale sekundære køns karakteristika. Abnormiteter i leverparametre er almindelige, men hvorvidt disse abnormiteter fører til sygdom er uklart. Androgeninsufficiens er til stede, både i børne- og voksenalder.

Kropssammensætningen er abnorm ved Turner-syndrom, og både GH-behandling og HRT udøver positive virkninger på samme. Ophør med GH-behandling og HRT er associeret med negative ændringer i kropssammensætningen. HRT's betydning for kropssammensætning og måske hermed risiko for hypertension og andre kardiovaskulære komplikationer på langt sigt, har hidtil ikke været studeret.

Vore studier illustrerer at livslang medicinsk kontrol af kvinder med Turner-syndrom er nødvendig for at forebygge og kontrollere en generel betragtelig øget risiko for kardiovaskulære og endokrinologiske sygdomme. Langtidsstudier af den medicinske behandlings gode effekter og sideeffekter bør iværksættes.

Forf.s adresse: Medicinsk Afdeling M, Århus Sygehus, Århus Universitetshospital, DK-8000 Århus C.

E-mail: ch.gravholt@dadlnet.dk

Forsvaret finder sted den 3. december 2004, kl. 14.00, i Lille Anatomisk Auditorium, Aarhus Universitet.

Opponent: Anders Juul, Kerstin Landin-Wilhelmsen, Göteborg, og Henrik Toft Sørensen.

Læge Martin Ahlgren:

Birth weight and growth during school years and risk of cancer

Ph.d.-afhandlingen er udarbejdet under min ansættelse på Afdeling for Epidemiologisk Forskning, Statens Serum Institut, i samarbejde med Institut for Sygdomsforebyggelse, H:S.

Formålet var at karakterisere sammenhængen mellem vækst i føtallivet og udviklingen af kræft generelt, samt betydningen af vækst i børne- og ungdomsårene for udviklingen af brystkræft. Afhandlingens tre studier bygger på oplysninger fra skole-helbreds-kort fra 325.631 københavnske skoleelever, født mellem 1930 og 1975. Kortene havde oplysninger om fødselsvægt samt årlige målinger af højde og vægt, mens information om kræft i kohorten kom fra Cancerregisteret og DBCG.

Studie I viste, at fødselsvægt er positivt korreleret med risiko for brystkræft. Som noget nyt kunne vi vise, at denne sammenhæng er uafhængig af østrogenreceptorstatus eller spredningsgrad ved diagnosen. Studie II viste, at fødselsvægt er positivt korreleret til risiko for stort set alle kræftformer. Undtagelser var, at lav fødselsvægt også var en risikofaktor for prostata- og testikelkræft. Vi hypotiserer derfor, at sammen-