

### ***Insufficienza Renale Acuta (IRA) in corso di cirrosi epatica: La sindrome epato-renale (HRS)***

Cari amici, mi permetto sottoporre alla vostra attenzione la splendida Review di MK Nadim, G Garcia-Tsao edita su NEJM 2023;388:733-745 in cui vengono descritti con grande competenza i processi fisiopatologici della sindrome epatorenale (**HRS**) e la necessaria attenzione nel definire la gestione farmacologica in questi pazienti complessi, ricordando che una simile sindrome la potremmo riscontrare in un prossimo futuro e sempre con maggiore frequenza in soggetti non classicamente definibili cirrotici ma che pervengono comunque ad una condizione di alterata struttura dell'architettura lobulare del fegato: mi riferisco in particolare ai numerosi pazienti dismetabolici con steatoepatite non alcolica (**NASH/MAFLD**) che oggi forse rappresentano il maggior numero di pazienti a rischio di epatopatia evolutiva

Allorquando la patologia cirrotica si complica con l'insufficienza renale, questa riconosce una patogenesi combinata (ipoperfusione renale, ipovolemia e vasocostrizione renale) che configura la c.d. **sindrome epatorenale (HRS)**. Sino a pochi anni fa, si riteneva che la HRS fosse complicanza esclusiva dei pazienti cirrotici con ipertensione portale ed ascite ed era caratterizzata da funzionalità renale compromessa definita sul rapido incremento della creatinemia (>1,5 mg/dl nel volgere di pochi giorni) e contrazione della diuresi; e' da considerare a tal proposito nei cirrotici con ascite la scarsa attendibilità delle equazioni predittive del VFG (basate sulla creatinina sierica, sulla cistatina C, o entrambe) che tendono a sovrastimare il VFG/GFR da 10 a 20 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>. La HRS si instaura per un continuum di eventi che conseguono alle alterazioni emodinamiche secondarie all'ipertensione portale ed all'effetto vasodilatatorio in sede splancica derivato dalla maggior produzione di ossido nitrico cui contribuisce l'assorbimento di scorie ammoniacali favorite dalla disbiosi intestinale. All'effetto vasodilatatorio si oppone l'attivazione del sistema renina-angiotensina-aldosterone, e del sistema simpatico: fattori tutti che inducono una ritenzione idrosalina (caratterizzata talora da iponatriemia da diluizione), favorendo ed incrementando la formazione di ascite e rendendola spesso refrattaria alle comuni terapie sodio-depletive; alla ipo-perfusione renale concorre talora il manifestarsi di una riduzione (relativa) della gittata cardiaca che configura la c.d. **cardiomiopatia cirrotica**. La HRS e' solitamente scatenata da fattori che comportano rapida perdita di liquidi (diuresi eccessiva o sanguinamento gastrointestinale), dall'uso di farmaci (ACE inibitori/sartani) o infine da processi infiammatori/infettivi intercorrenti (peritonite batterica); In tal caso, e' opportuno rivalutare la

terapia sospendendo in primis farmaci diuretici, vasodilatatori, beta-bloccanti non selettivi; occorre altresì limitare la assunzione di liquidi (500/700 ml/die) per evitare il sovraccarico di volume ed il precipitare verso un edema polmonare. Anche la pratica delle paracentesi va effettuata con cautela, limitando la rimozione del liquido ascitico a quantità <5 litri, infondendo nel contempo albumina alla dose di 4-6 g per litro di ascite rimossa; va infine considerato l'uso di vasocostrittori (nor-epinefrina/terlipressina) per migliorare la perfusione renale. Alternative terapeutiche sono rappresentate dal posizionamento di uno shunt portosistemico intraepatico transgiugulare (TIPS) al fine di migliorare la funzione renale ridistribuendo il volume sanguigno e riducendo la pressione portale, come anche dalla terapia sostitutiva renale (emodialisi) per le forme refrattarie con iperkaliemia, acidosi metabolica, e ritenzione di liquidi

Nei paziente HRS si pone infine l'eventuale indicazione al trapianto di fegato o, in alcuni casi, al trapianto simultaneo fegato-rene i cui criteri di candidabilità sono definiti sin dal 2017 dal **Organ Procurement and Transplantation Network**

Ad oggi non è del tutto definito il ruolo di processi infiammatori sistemici che favoriscano la evoluzione del danno renale nei pazienti cirrotici; è auspicabile che l'individuazione di nuovi biomarcatori urinari ed ematici e la loro inclusione in algoritmi diagnostici possa affinare la diagnosi in modo da trarre indicazioni circa un precoce ricorso alla terapia vaso-costrittrice per HRS-IRA. Ma questo non è ancora l'attualità terapeutica