

KRONIČNE BOLESTI JETRE U BOLESNIKA S KRONIČNOM BOLESTI BUBREGA

IRENA HRSTIĆ i RAJKO OSTOJIĆ

*Klinički bolnički centar Zagreb, Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu,
Zavod za gastroenterologiju i hepatologiju, Zagreb, Hrvatska*

Funkcionalni integritet jetre od vitalne je važnosti za zdravlje svakog pojedinca pa tako i kroničnih bubrežnih bolesnika. Pri evaluaciji bolesti jetre rutinski se određuju aminotransferaze. Njihova serumska koncentracija u kroničnih bubrežnih bolesnika često je na donjoj granici normale te normalne vrijednosti aminotransferaza ne znače nužno i odsustvo bolesti. Prema nekim autorima u praksu je potrebno uvesti „niže“ gornje vrijednosti normale za kronične bubrežne bolesnike. Stadij kronične bolesti jetre izražava se stupnjem fibroze (Ishak ili METAVIR). Kronični virusni hepatitis B i C najznačajniji su komorbiditet u bolesnika s bubrežnom bolesti. Prema preporukama Hrvatske konsenzus konferencije o virusnom hepatitisu terapija se preporuča u kroničnih bubrežnih bolesnika posebno ako su na listi čekanja za transplantaciju bubrega. Odluku o načinu liječenja treba temeljiti na procjeni dobiti, ali i rizika terapije. Nealkoholna masna bolest jetre rastući je javnozdravstveni problem a prema novijim saznanjima povezana je i s povećanjem prevalencije i incidencije kroničnog zatajenja bubrega. Ciroza jetre je terminalni stadij bolesti jetre kada reverzibilnost oštećenja više nije moguća. Preživljenje bolesnika s cirozom jetre ovisno je o Child-Turcotte-Pugh stadiju i najlošije je za bolesnike sa stadijem C što je potrebno imati na umu pri evaluaciji za liječenje transplantacijom bubrega.

Ključne riječi: kronična bolest jetre, kronično zatajenje bubrega, hepatitis B, hepatitis C, nealkoholna masna bolest jetre

Adresa za dopisivanje: Dr. sc. Irena Hrستیć, dr. med.
Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu
Klinički bolnički centar Zagreb
Zavod za gastroenterologiju i hepatologiju
Kišpatičeva 12,
10000 Zagreb, Hrvatska
Tel: 385 1 2388 304
E-mail: irena.hrstic@gmail.com

UVOD

Morfološki i funkcionalni integritet jetre od vitalne je važnosti za zdravlje svakog pojedinca a posebno oboljelih od kroničnih bolesti bilo kojeg organskog sustava. Opće je poznat klinički entitet „hepatorenalni sindrom“ koji podrazumijeva zatajenje bubrega u bolesnika s terminalnom bolesti jetre ali u ovom preglednom članku bit će riječ o suprotnome, o značenju oštećenja jetre u bolesnika s kroničnim i/ili terminalnim zatajenjem bubrega (KZB i/ili TZB).

Činjenice o jetri

Jetra je najveća žlijezda i drugi organ po veličini u ljudskom organizmu, a ujedno je jedini unutrašnji

organ koji se može regenerirati. U jednoj jedinoj stanici jetre, hepatocitu, odvija se oko 500 biokemijskih procesa u ukupno 12 metaboličkih puteva (metabolizmu bilirubina, porfirina, žučnih kiselina, aminokiselina i proteina, ugljikohidrata, lipida i lipoproteina, hormona, vitamina, elemenata u tragovima te biotransformaciji i detoksikaciji lijekova i alkohola). Minimalno potrebna količina jetrenog tkiva za obavljanje svih funkcija u zdrave osobe iznosi oko 25-30% u zdrave jetre, dok je postotak to veći što je izraženiji stadij oštećenja u kroničnih bolesti jetre (KBJ) (1,2). Stadij KBJ najbolje odražava stupanj fibroze određen Ishakovim (fibroza maksimalno 6) ili METAVIR (fibroza maksimalno 4) bodovnim sustavom pri patohistološkoj analizi uzorka tkiva jetre dobivenog biopsijom (3,4).

Jetreni enzimi

Serumski enzimi su u bolesnika s TZB često abnormalnih vrijednosti bilo kao posljedica smanjenja ekskrecijske funkcije bubrega bilo zbog prisutnog komorbiditeta. Jetreni enzimi koriste se u dijagnostici bolesti hepatobilijarnog sustava i podrazumijevaju: alanin aminotransferazu (ALT), aspartat aminotransferazu (AST), gama glutamil transpeptidazu (GGT) te alkalnu fosfatazu (AP).

Aminotransferaze (ALT, AST) se rutinski određuju pri evaluaciji bolesti jetre. Njihova serumska koncentracija u bolesnika s KZB, a posebno bolesnika s TZB na programu hemodijalize, često je na donjoj granici normale (5). Patogenetski mehanizam ove pojave nije jasan ali moguće se radi o deficitu piridoksina (piridoksin fosfat je neophodan koenzim aminotransferaza) i/ili prisustvu inhibitornih tvari u uremičnog bolesnika. Potonje je potrebno imati na umu prilikom dijagnostičke obrade KBJ, jer normalne vrijednosti aminotransferaza ne znače nužno i odsustvo bolesti što je od posebne važnosti u oboljelih od virusnog hepatitisa. Prema nekim autorima u bolesnika s TZB potrebno je uzeti u obzir „niže“ gornje vrijednosti normale, osobito u oboljelih od virusnog hepatitisa: za ALT 17 IU/L te AST 24 IU/L (6,7).

GGT je uobičajeno normalna u bolesnika s TZB bez KBJ, iako u literaturi postoje podaci da može biti neobjašnjivo povišena u 10% bolesnika s TZB (8).

AP potječe iz jetre, kosti, crijeva i placente, a patološka vrijednost u bolesnika s TZB uglavnom je posljedica pridružene renalne osteodistrofije. Stoga izolirano patološka ALP u bolesnika ne znači nužno KBJ. Za pojednostavljeno određivanje podrijetla patološke vrijednosti potrebno je istodobno odrediti GGT. U slučaju i njezine povišene vrijednosti, uz isključeni hiperparatireoidizam, potrebna je obrada na KBJ.

Ciroza jetre

Ciroza jetre (CJ) je terminalni stadij KBJ i usprkos liječenju osnovne bolesti, a unatoč činjenici o regenerativnoj sposobnosti jetre, u toj fazi nije moguća reverzibilnost oštećenja jetrenog tkiva do potpuno zdrave jetre. Preživljenje bolesnika s CJ različito je ovisno o stadiju ciroze te ga je neophodno potrebno odrediti prije odluke o liječenju transplantacijom bubrega, neovisno o etiologiji CJ. U kliničkoj su praksi razvijeni brojni sustavi bodovanja za pro-

cjenu funkcionalnog stanja jetre te za procjenu preživljenja. Najčešće se koristi Child-Turcotte-Pugh (CTP) sustav (tablica 1). Očekivani životni vijek za bolesnike s dobro kontroliranom osnovnom KBJ u A stadiju je 15-20, dok je onih u C stadiju 1-3 godine. CTP sustav koristan je i u procjeni perioperacijske smrtnosti pri abdominalnim zahvatima te je ona za bolesnike u A stadiju 10%, u B stadiju 30%, dok u C stadiju iznosi čak 80% (9).

Tablica 1.

Bodovni sustav Child-Turcotte-Pugh (CTP)

Broj bodova	1	2	3
Stupanj encefalopatije	0	1 i 2	3 i 4
Ascites	Odsutan	Oskudno	Izraženiji
Bilirubin (mg/dL)	1-2	2-3	>3
Za PBC: bilirubin (mg/dL)	1-4	4-10	>10
Protrombinsko vrijeme (INR)	<1,7	1,7-2,3	>2,3
CTP stadij A	5 do 6 bodova		
CTP stadij B	7 do 9 bodova		
CTP stadij C	>10 bodova		

Kronične bolesti jetre

Kronični virusni hepatitis B (KHB) i C (KHC) najznačajniji su komorbiditet u bolesnika s KZB ili TZB. Nealkoholna masna bolest jetre (NAFLD) rastući je javnozdravstveni problem s prevalencijom od 20% do 30% u odrasloj populaciji razvijenih zemalja. Ostale KBJ (autoimune i nasljedne metaboličke) na bolesnike s KZB i/ili TZB imaju značenje samo ako su u fazi ciroze što je opisano u prethodnom odjeljku.

Mogućnost oštećenja bubrega virusom hepatitisa B (HBV) dokazana je postojanjem kompleksa HBV antigen-protutijelo, uključivo depozite HBeAg. Tri su oblika bubrežne bolesti: membranska nefropatija, membranoproliferativni glomerulonefritis i nodozni poliarteritis. Prva dva klinička entiteta mogu postojati i u izoliranoj bubrežnoj bolesti (bez izražene bolesti jetre), dok je nodozni poliarteritis povezan sa sistemskim simptomima. Membranska nefropatija češća je u djece u kojih će i puno češće, u odnosu na odrasle, doći do spontanog oporavka po postignutoj serokonverziji, odnosno pri pojavi

anti-HBe protutijela uz nestanak HBeAg (10). Nozozni poliarteritis povezan s HBV-om ima ista klinička obilježja kao i vaskulitis nevezan za virusnu infekciju te se uobičajeno javlja 4 mjeseca nakon HBV zaraze (11). Pri svakoj sumnji na postojanje HBV infekcije potrebna je serološka dijagnostika (HBsAg, anti HBs i anti HBc kao probir), a u slučaju pozitivnog HBsAg i molekularna dijagnostika (HBV DNA) s ciljem procjene aktivnosti virusnog umnažanja i postavljanja indikacije za liječenje. Osim virusne aktivnosti u odluci za liječenje KHB važan je i stadij fibroze koji se određuje patohistološkom analizom uzorka dobivenog biopsijom jetre. Terapija se prema preporukama Hrvatske konsenzus konferencije o virusnom hepatitisu iz 2009. godine preporuča u bolesnika s KZB, posebno ako su na listi čekanja za transplantaciju bubrega (12). Liječenje je moguće interferonima ili nukleozidnim analogima (NA). Odluka o liječenju nije nimalo jednostavna posebno iz razloga što su aktualno dostupni NA nefrotoksični i doziranje im ovisi o stupnju oštećenja bubrežne funkcije. Do sada se u liječenju KHB koriste 5 NA: lamivudin (od 1998. g.), adefovir dipivoksil (od 2002. g.), entekavir (od 2005. g.), telbivudin (od 2006. g.) i tenofovir (od 2008. g.). U Hrvatskoj su u ovom trenutku registrirana samo tri NA: lamivudin, telbivudin i tenofovir (potonji u ovom trenutku nije na listi lijekova HZZO). Pri odluci o vrsti NA u liječenju potrebno je uzeti u obzir njihovu genetsku barijeru te vjerojatnost razvoja rezistencije uz očekivanu duljinu liječenja. Genetska barijera podrazumijeva broj mutacija potrebnih za primarnu rezistenciju lijeka: za lamivudin, adefovir i telbivudin ona iznosi 1, dok je za primarnu rezistenciju na entekavir potrebno prisustvo minimalno 3 mutacije. Za tenofovir još uvijek nisu poznati podaci. Što je liječenje dužeg trajanja, veća je i vjerojatnost pojave rezistencije. Najveća je za lamivudin, a slijede telbivudin i tenofovir (13,14). Primarni cilj liječenja bolesnika s KHB je HBsAg serokonverzija (stvaranje anti-HBs protutijela) što se postiže tek u manje od 3% liječenih. Alternativni cilj liječenja je maksimalno moguća supresija virusnog umnažanja, jer se time smanjuje vjerojatnost progresije bolesti, ali i nastanak hepatocelularnog karcinoma (HCC). Dužinu liječenja nije moguće jasno utvrditi te se preporučuju 3-mjesečne kontrole viremije u cilju procjene učinkovitosti primijenjenog lijeka. Primarni neučinak primijenjenog NA podrazumijeva nepostizanje sniženja virusnog umnažanja za >1 log u odnosu na viremiju prije početka liječenja. U navedenoj situaciji preporuča se prekid liječenja i promjena protokola. O liječenju interferonima postoji relativno malo podataka. Nije

nevažno za spomenuti da su nuspojave u dijaliziranih bolesnika mnogo češće. U posljednje vrijeme dobri su rezultati postignuti primjenom pegiliranog interferona (PEG INF alfa-2a), a i nuspojave su bile rjeđe. Što se tiče liječenja bubrežne bolesti u većine bolesnika s glomerulonefritisom ne preporuča se liječenje imunosupresivnim lijekovima. Bolesnici s vaskulitisom ili brzo progresivnim glomerulonefritisom kandidati su za kratkotrajnu terapiju s glukokortikoidima nakon čega se može provesti liječenje jednim od navedenih antivirusnih lijekova (15).

Povezanost virusa hepatitisa C (HCV) i bubrežne bolesti do sada je jasno poznata s miješanom krioglobulinemijom, dok za membranoproliferativni glomerulonefritis i membransku nefropatiju još uvijek postoje dvojbe. Glomerularna bolest može se pojaviti i u transplantiranom bubregu u obliku bubrežne trombotske mikroangiopatije ili kao atipično celularno odbacivanje presatka. Kao i u HBV zaraze, u bolesnika sa sumnjom na HCV potrebna je serološka dijagnostika. U anti-HCV pozitivnih pojedinaca postojanje bolesti utvrđuje se molekularnom dijagnostikom (HCV RNA: kvalitativno, kvantitativno i genotipizacija). Za definitivnu odluku o liječenju poželjno je, ali ne i neophodno, učiniti biopsiju jetre radi procjene stadija bolesti (stupanj fibroze). Aktualni standard liječenja KHC je kombinirana terapija pegiliranim interferonom (PEG IFN) i ribavirinom (Rib). Dužina liječenja ovisi o genotipu infekcije. Liječenje KHC u bolesnika s KZB nije nimalo jednostavno jer smanjenjem glomerularne filtracije raste poluvrijeme života a time i serumska koncentracija i interferona i ribavirina. Bolesnike s KHC i membranoproliferativnim glomerulonefritisom treba liječiti, ali se PEG IFN ne preporuča u onih s glomerularnom filtracijom manjom od 15 mL/min, a Rib u onih s manjom od 50 mL/min. Ne manje važno je spomenuti da primjena interferona u bolesnika s transplantiranim bubregom može povećati rizik odbacivanja presatka. Terapija se prema preporukama Hrvatske konsenzus konferencije o virusnom hepatitisu iz 2009. godine preporuča u bolesnika na programu kronične hemodijalize neovisno o stadiju fibroze (12). Odluku o liječenju treba temeljiti na mogućoj dobiti i riziku terapije i pri tome treba uzeti u obzir očekivano trajanje života, popratne bolesti te mogućnost transplantacije bubrega. Prema studiji na 175 bolesnika na hemodijalizi jasno je dokazano da HCV infekcija značajno smanjuje životni vijek u odnosu na neinficirane bolesnike te da ih 17,5% razvija cirozu u roku od 10 godina od početka li-

ječenja hemodijalizom (16). Liječenje interferonom bolesnika s transplantiranim bubregom treba provesti samo ako je dobrobit terapije bitno veća od rizika odbacivanja presatka, primjerice u bolesnika s fibrozirajućim kolestatskim hepatitisom (17). HCV infekcija nije kontraindikacija za transplantaciju bubrega.

Novija saznanja ukazuju da je NAFLD povezan s povećanjem prevalencije i incidencije KZB neovisno o drugim rizičnim čimbenicima za NAFLD (debljina, hipertenzija, šećerna bolest, dislipidemija). Pretpostavlja se da NAFLD ima ulogu i u patogenezi KZB preko povećanog otpuštanja pro-inflamatornih i/ili pro-koagulacijskih medijatora iz upalno promijenjenog steatotičnog parenhima jetre (18). Kliničko značenje tog saznanja primarno je u činjenici da bi rutinsko ultrazvučno otkrivanje masne jetre (steatoza) trebalo potencirati pretraživanje za druge rizične faktore za razvoj KZB u pojedinca a ne samo koncentrirati se na praćenje progresije jetrene bolesti. Cilj liječenja NAFLD bolesnika s KZB ili bez KBZ je isti: redukcija tjelesne težine dijetom i pojačanjem fizičke aktivnosti uz liječenje svakog pojedinog entiteta metaboličkog sindroma: šećerna bolest, dislipidemija i hipertenzija. Preliminarni rezultati ukazuju da pozitivan učinak u liječenju NAFLD imaju i anti-oksidansi, anti-citokini i hepatoprotektivi (19,20).

L I T E R A T U R A

1. Dahm F, Georgiev P, Clavien PA. Small-for-size syndrome after partial liver transplantation: definition, mechanisms of disease and clinical implications. *Am J Transplant* 2005; 5: 2605-10.
2. Nagasue N, Yukaya H, Ogawa Y, Kohno H, Nakamura T. Human liver regeneration after major hepatic resection: a study of normal liver and livers with chronic hepatitis and cirrhosis. *Ann Surg* 1987; 206: 30-9.
3. Ishak K, Baptista A, Bianchi L i sur. Histological grading and staging of chronic hepatitis. *J Hepatol* 1995; 22: 696-9.
4. Poynard T, Bedossa P, Opolon P. Natural history of liver fibrosis progression in patients with chronic hepatitis C: the OBSVIRC, METAVIR, CLINIVIR, and DOSVIRC groups. *Lancet* 1997; 349: 825-32.
5. Fabrizi F, Lunghi G, Finazzi S i sur. Decreased serum aminotransferase activity in patients with chronic renal failure: Impact on the detection of viral hepatitis. *Am J Kidney Dis* 2001; 38: 1009-15.
6. Hung KY, Lee KC, Yen CJ, Wu KD, Tsai TJ, Chen WY. Revised cutoff values of serum aminotransferase in detecting viral hepatitis among CAPD patients: Experience from Taiwan, an endemic area for hepatitis B. *Nephrol Dial Transplant* 1997; 12: 180-3.
7. Espinosa M, Martin-Malo A, Alvarez de Lara MA, Soriano S, Aljama P. High ALT levels predict viremia in anti-HCV-positive HD patients if a modified normal range of ALT is applied. *Clin Nephrol* 2000; 54: 151-6.
8. Fine A, McIntosh WB. Elevation of serum gamma-glutamyl transpeptidase in end-stage chronic renal failure. *Scott Med J* 1975; 20: 113.
9. Pugh RN, Murray-Lyon IM, Dawson JL, Pietroni MC, Williams R. Transection of the oesophagus for bleeding oesophageal varices. *Br J Surg* 1973; 60: 646-9.
10. Lai KN, Li PK, Lui SF i sur. Membranous nephropathy related to hepatitis B virus in adults. *N Engl J Med* 1991; 324: 1457-63.
11. Guillemin L, Lhote F, Cohen P i sur. Polyarteritis nodosa related hepatitis B virus. A prospective study with long-term observation of 41 patients. *Medicine (Baltimore)* 1995; 4: 238-53.
12. Ostojić R, Vince A, Hrštić I i sur. Viral hepatitis. Croatian consensus conference-2009. *Acta Med Croatica*. 2009; 63: 349-57.
13. Fontaine H, Thiers V, Chretien Y i sur. HBV genotypic resistance to lamivudine in kidney recipients and hemodialyzed patients. *Transplantation* 2000; 69: 2090-4.
14. Lai, CL, Gane, E, Liaw i sur. Telbivudine versus lamivudine in patients with chronic hepatitis B. *N Engl J Med* 2007; 357: 2576-88.
15. Kes P, Slaviček J. Hepatitis B virus and chronic progressive kidney disease. *Acta Med Croatica* 2009; 63: 397-402.
16. Espinosa M, Martin-Malo A, Alvarez de Lara MA, Aljama P. Risk of death and liver cirrhosis in anti-HCV-positive long-term haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 2001; 16: 1669-74.
17. Kes P, Slaviček J. Hepatitis C virus and chronic progressive kidney disease. *Acta Med Croatica* 2009; 63: 431-6.
18. Targher G, Chonchol M, Zoppini G, Abaterusso C, Bonora E. Risk of chronic kidney disease in patients with non-alcoholic fatty liver disease: Is there a link? *J Hepatol* 2010; [Epub ahead of print]
19. de Alwis NMW, Day CP. Nonalcoholic fatty liver disease: the mist gradually clears. *J Hepatol* 2008; 48: S104-S112.
20. Sanyal AJ, Chalasani N, Kowdley KV i sur. NASH CRN. Pioglitazone, vitamin E, or placebo for nonalcoholic steatohepatitis. *N Engl J Med* 2010; 362: 1675-85.

S U M M A R Y

CHRONIC LIVER DISEASES IN PATIENTS WITH CHRONIC KIDNEY DISEASE

I. HRSTIĆ and R. OSTOJIĆ

Zagreb University Hospital Center, Department of Gastroenterology and Hepatology, Zagreb, Croatia

The morphological and functional integrity of the liver is vital to human health in general as well as to patients with renal disease. Any chronic liver disease will eventually lead to liver insufficiency. Liver enzymes are routinely measured to assess liver function in patients with or without renal failure. The use of standard reference values of aminotransferases to help detect liver disease is less useful in patients on chronic dialysis therapy. Some investigators have suggested that, to increase the sensitivity of liver function tests among dialysis patients, lower "normal" values of aminotransferases should be adopted. Liver biopsy may be helpful for assessing the activity and severity of liver disease, especially in chronic viral liver diseases. The most widely used scores are Ishak (6-point scale) and METAVIR (4-point scale). The most important chronic liver diseases associated with chronic renal disease are hepatitis B and C. Several types of renal disease have been recognized: mixed cryoglobulinemia, membranoproliferative glomerulonephritis, membranous nephropathy and polyarteritis nodosa. In any patient first ever diagnosed with any of the mentioned features, serologic and molecular tests for hepatitis B and/or C should be done. There is limited information on the treatment of HBV-associated renal diseases. Nonrandomized studies suggest that antiviral therapy may be beneficial in patients with glomerular disease or vasculitis due to HBV. According to Croatian National Guidelines for Hepatitis B and C, treatment with antiviral drug is recommended for patients with chronic renal disease, especially those on the waiting list for kidney transplantation. Decision on the type and duration of treatment is based on the level of viremia and biochemical and histological activity of liver disease. Several antiviral drugs are currently used for hepatitis B: pegylated interferon alpha-2a and nucleot(z)id analogues. The choice of analogues is based on their genetic barrier and resistance. The probability to develop resistance is much higher in prolonged treatment, more than 1 year. To avoid it, regular check-ups are mandatory. First check-up is recommended after 12 weeks of treatment to detect the possible primary resistance to treatment. Similar approach is used in patients with hepatitis C. Today's standard of care is treatment with a combination of pegylated interferon alpha and ribavirin. Serum concentration of both drugs rises in patients with impaired renal function. The dosage should be corrected according to the glomerular filtration rate. Treatment with pegylated interferon alpha is not recommended in patients with glomerular filtration rate less than 15 mL/min and ribavirin less than 50 mL/min. Recent evidence suggest that nonalcoholic fatty liver disease is associated with an increased prevalence and incidence of chronic renal disease. Current treatment recommendations for nonalcoholic fatty liver disease are limited to weight reduction and treatment of any component of the metabolic syndrome. Liver cirrhosis is the terminal stage of any chronic liver disease. Mortality differs according to the stage of cirrhosis evaluated with Child-Turcotte-Pugh score. The worst prognosis have patients with grade C cirrhosis, which should be borne in mind when evaluating patients with terminal renal disease for treatment with kidney transplantation.

Key words: chronic liver disease, chronic renal disease, hepatitis B, hepatitis C, nonalcoholic fatty liver disease