

Un caso di ascite refrattaria

Loris Varvello¹, Celeste Arnò¹, Angelo Bosio¹, Flavio Cerrato¹, Gabriele Monaco¹, Claudio Pascale¹

Abstract

We describe a case of patient with alcoholic cirrhosis and severe functional hepatic impairment (Child C), developing in the last months renal impairment too and ingravescent, refractory ascites, despite high-dose diuretics. The patient was treated with intravenous albumin and, at last, weekly paracentesis. In this report we evaluate alternative therapeutic options (Transjugular Intrahepatic Portosystemic Shunt, Orthotopic Liver Transplantation) when frequent paracentesis are needed.

Keywords: hepatic cirrhosis, refractory ascites, hepatorenal syndrome, paracentesis, albumin

A case of refractory ascites
CMI 2010; 4(Suppl. 3): 31-35

¹ SC Medicina Interna.
Presidio Ospedaliero
Cottolengo, Torino

INTRODUZIONE

L'ascite refrattaria è una condizione clinica di ascite complicata nella quale il versamento peritoneale non risponde alla restrizione dell'introduzione di sodio e alla somministrazione di dosi massimali di diuretici (ascite resistente), ovvero sviluppa effetti collaterali di entità tale da precludere la possibilità di somministrazione di dosi efficaci di terapia diuretica (ascite intrattabile) [1].

Nello sviluppo della patologia entrano in gioco dinamiche fisiopatologiche complesse in cui la deplezione di volume del compartimento vascolare centrale determina la stimolazione del sistema renina angiotensina aldosterone (RAA) per ipovolemia, ipoperfusione renale e increzione di ormone antidiuretico (ADH) per stimolazione non osmotica da parte di barocettori centrali atriali, aortici, carotidi [2]. Risulta pertanto una ritenzione di acqua e sodio che si accentua con la progressione di malattia per riduzione del carico filtrato ed esaltato riassorbimento a livello del tubulo contorto prossimale [3].

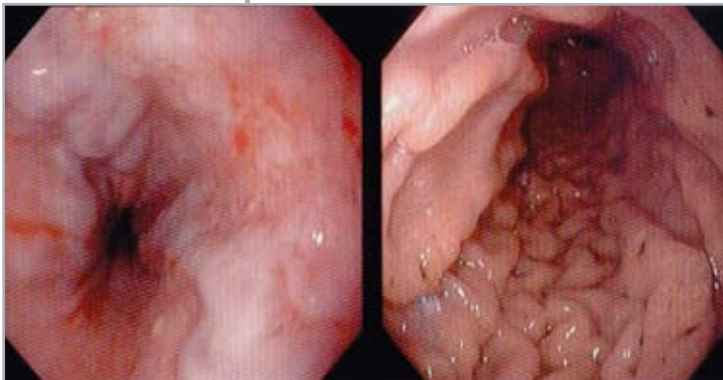
CASO CLINICO

Il paziente sottoposto alla nostra osservazione è un maschio di 64 anni, fumatore (circa venti sigarette al dì), con storia di importante abuso alcolico per circa trent'anni. Al momento del ricovero riferiva totale astensione alcolica da circa cinque anni. Tre anni fa era stato sottoposto a EGDS (esofagogastroduodenoscopia) in cui erano già presenti segni di ipertensione portale (varici esofagee F1 senza segni rossi). Circa un anno fa aveva effettuato ecografia dell'addome in cui si rilevava fegato bozzuto con sottile falda ascitica periepatica. Negli ultimi mesi il quadro clinico aveva subito un'evoluzione peggiorativa con scadimento delle condizioni generali, comparsa di ittero, edemi declivi e progressiva tensione addominale per ascite. Veniva impostata e progressivamente incrementata una terapia diuretica. Giunto alla nostra osservazione, il paziente presentava ascite tesa (grado III) nonostante la terapia con furosemide 250 mg/die e canrenoato 200 mg/die.

Corresponding author
Dott. Loris Varvello
loris.varvello@tin.it

**Figura 1**

Ecografia dell'addome. Fegato disomogeneo ed abbondante versamento ascitico (lato sinistro), cospicua splenomegalia (lato destro)

**Figura 2**

EGDS che evidenzia segni di ipertensione portale con varici esofagee (lato sinistro) e severa gastropatia congestizia (lato destro)

Agli esami ematochimici era comparsa anemizzazione e piastrinopenia (Hb = 9,8 mg/dl e PLTS = 88.000/mm³) e deterioramento della funzionalità renale (creatinemia = 1,9 mg/dl) non presente in precedenza, con sedimento urinario indenne. Si evidenziavano inoltre una compromissione della capacità di

sintesi epatica (INR, *International Normalized Ratio* = 1,85; albumina = 2,65 g/dl) e marcato incremento della bilirubinemia in entrambe le frazioni (bilirubina totale = 9,8 mg/dl).

Veniva effettuata ecografia dell'addome (Figura 1) che confermava la presenza di un fegato cirrotico senza lesioni focali; la vena porta e le vene sovraepatiche apparivano pervie; i reni avevano dimensioni normali e le vie escrettrici non erano dilatate. Una EGDS evidenziava la presenza di varici esofagee F2 blu con segni rossi ++ e una gastropatia congestizia severa (Figura 2). Inoltre veniva effettuata una valutazione cardiologica: all'ECG vi era ritmo sinusale con frequenza 60 bpm e bigeminismo ventricolare e all'ecocardiogramma si dimostrava un ventricolo sinistro con buona frazione di eiezione e normale cinesi segmentaria (Figura 3).

Veniva reimpostata la terapia diuretica, con furosemide 160 mg/die e canrenoato 400 mg/die, associata a dieta iposodica 90

mEq (circa 5,2 grammi di sale) e restrizione idrica a circa 1.000 ml/die. Tuttavia la tensione addominale accusata dal paziente e la mancata risposta clinica (incremento ponderale di circa 1 kg in tre giorni) rendevano necessaria l'effettuazione di paracentesi evacuativa. Venivano estratti circa 7 litri di liquido sieroso ematico con caratteristiche di trasudato (Tabella I). Durante e dopo paracentesi veniva infusa albumina 20% 50 ml 6 flaconi (circa 8 g per litro di liquido ascitico evacuato) e nei due giorni successivi proseguiva l'infusione di albumina 20 g/die.

Il paziente manteneva una sostanziale stabilità emodinamica (pressione arteriosa di 100/65 mmHg; frequenza cardiaca di 64 bpm) e si aveva una modesta riduzione dei valori di creatinemia (1,4 mg/dl). Tuttavia la situazione clinica non mostrava un miglioramento significativo: persisteva la necessità di paracentesi circa settimanali, con estrazione di 4-6 litri/caduna.

A seguito di un nuovo e stabile incremento dei valori della creatinemia (2,0 mg/dl) veniva sospesa la terapia diuretica e veniva infusa albumina 20 g/100 ml (40 g/die), onde mantenere valori adeguati di pressione venosa centrale (PVC = 5-15 cm di H₂O) con associazione di terlipressina 1 mg ogni sei ore ed effettuazione di paracentesi per controllo dell'ascite. In quinta giornata si verificava ipotensione non rispondente alla volemmizzazione, con comparsa di dolore precordiale e ischemia miocardica all'elettrocardiogramma. Seguiva un progressivo peggioramento del quadro emodinamico, causa di ipoperfusione epatica, renale, sistemica da cui acidosi lattica, con insufficienza multiorgano e decesso del paziente.

DISCUSSIONE

La revisione dei dosaggi della terapia diuretica effettuata all'ingresso in reparto, rispetto quanto eseguito a domicilio, seguiva le indicazioni dell'*International Ascites Club* del 2003 circa il rapporto tra diuretico dell'ansa e antialdosteronico [4]. In particolare il dosaggio dell'antialdosteronico deve essere proporzionale allo stato di iperaldosteronismo [5], eventualmente determinabile in termini di attività reninica plasmatica e aldosterone plasmatico [3,4], che sono incrementati già in fase preascitica [3]. Il dosaggio utile di spironolattone è compreso tra 100-400 mg al dì, in relazione all'andamento clinico del paziente (regressione di ascite ed edemi) e in assenza di complicanze (sviluppo di encefal-

lopatia, incremento dei valori di creatinemia, alterazioni elettrolitiche) [4].

In corso di terapia diuretica in paziente cirrotico con ascite va posta particolare attenzione all'andamento degli elettroliti. Una temibile complicanza è rappresentata dall'insorgenza di iponatremia, che si sviluppa in un paziente con *pool* di sodio aumentato. È dovuta a incapacità del rene di eliminare acqua libera. In caso di iponatremia lieve-moderata (concentrazione sierica di $\text{Na}^+ > 130 \text{ mmol/l}$) può essere proseguita terapia diuretica, in associazione con restrizione idrica [3]. In presenza di iponatremia grave ($\text{Na}^+ < 120 \text{ mEq/l}$) o sintomatica occorre sospendere terapia diuretica ed effettuare espansione dei volumi plasmatici [4].

Gli obiettivi di una terapia diuretica in un paziente cirrotico con ascite debbono inoltre tenere conto di un fondamentale presupposto fisiopatologico onde evitare di provocare una deplezione dei volumi plasmatici: la velocità massima di riassorbimento del liquido ascitico è di circa 700-900 ml al giorno [6].

Nel caso in esame, inoltre, l'incremento dei valori di creatinemia, rispetto a precedenti controlli, suggeriva la possibilità di un quadro di insufficienza renale ipovolemica che consigliava una rivalutazione dell'impiego del diuretico dell'ansa [2].

Nei pazienti con cirrosi epatica si definisce "insufficienza renale" un incremento dei valori di creatinemia superiore a 1,5 mg/dl [2]. L'insufficienza renale in corso di cirrosi epatica riconosce come cause la sindrome epato-renale e l'ipovolemia, accomunate da un sedimento urinario indenne, le nefropatie parenchimali e indotte da farmaci, che presentano sedimento urinario alterato [2].

La forma prerenale-ipovolemica viene corretta dall'espansione dei volumi plasmatici, mentre la sindrome epatorenale non viene corretta con sola sospensione della terapia diuretica ed espansione volumetrica [2].

Nel caso descritto, durante la degenza l'esecuzione della paracentesi evacuativa si rendeva necessaria al fine di controllare la sintomatologia del paziente, caratterizzata da importante tensione addominale. La precoce ricomparsa di ascite dopo sua mobilizzazione è un criterio soddisfacente la definizione di refrattarietà dell'ascite [4]. Il decremento dei valori di creatinemia ottenuto con l'impiego di infusione di albumina in corso e dopo paracentesi al fine di prevenire la disfunzione emodinamica post paracentesi da ipovolemia [7], confermava

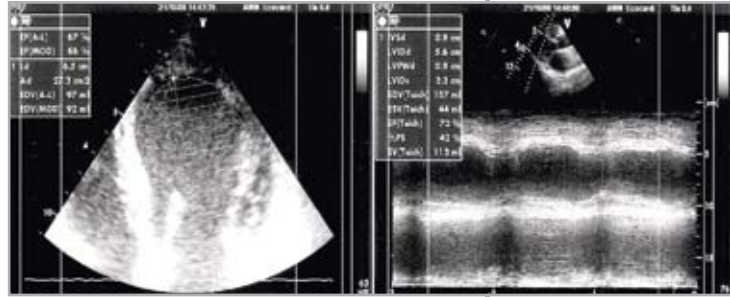


Figura 3
Ecocardiogramma che evidenzia buona frazione di eiezione (67%) del ventricolo sinistro (lato sinistro) e normale cinesi segmentaria (lato destro)

l'indicazione a un adeguato riempimento volumetrico.

La necessità di paracentesi ripetute imponeva la valutazione di possibili opzioni alternative di trattamento: *Transjugular Intrahepatic Portosystemic Shunt* (TIPS) e trapianto epatico ortotopico (OLT). Preliminarmente a tali valutazioni era opportuno effettuare una buona stratificazione prognostica del

Parametro	Esiti
Proteine	14 g/l
Leucociti	200/mm ³
Albumina siero/liquido ascitico (SAAG)	1,25 g/l
Glucosio	106 mg/dl
LDH	94 U/l
Amilasi	16 U/l
Citologico	Negativo
Colturale per aerobi	Negativo
Colturale per anaerobi	Negativo

Tabella I
Caratteristiche fisico-chimiche e biologiche del liquido ascitico estratto

paziente in esame. Applicando la classificazione secondo Child-Turcotte-Pugh il paziente totalizzava un punteggio di 11, che lo poneva in classe C, ossia con una mortalità

Valore di INR	1,85
Valore di bilirubina	9,8 mg/dl
Valore di creatinemia	1,4 mg/dl
Dialisi almeno due volte nell'ultima settimana	No
Punteggio MELD	25

Tabella II
Determinazione del punteggio MELD del paziente in esame, integrando i parametri di INR (International Normalized Ratio), bilirubina, creatinemia [9]

a un anno pari al 50% [8]. La grave compromissione di questo paziente risultava assai più evidente andando a determinare il *Model for End-Stage Liver Disease* score (MELD score) [9]. Tale punteggio deriva dall'integrazione dei valori dell'*International Normalized Ratio* (INR) per il tempo di protrombina (indice di sintesi epatica), della

MELD	< 9	10-19	20-29	30-39	> 40
Ospedalizzato	4%	27%	76%	83%	100%

Tabella III

Mortalità a tre mesi del paziente ospedalizzato per End-Stage Liver-Disease sulla base del punteggio MELD [9]

bilirubina totale (parametro di funzionalità epatocitaria complessa) e della creatinina sierica (indice di funzionalità renale). Il paziente in esame totalizzava un punteggio di 25 (Tabella II), determinante una mortalità a tre mesi del 76% (Tabella III) [9].

Il TIPS è un'opzione di trattamento dell'ascite recidivante da considerare allorché la frequenza di paracentesi necessarie a controllare l'ascite diviene inaccettabile. Un criterio può essere quello di proporre il TIPS quando il numero di paracentesi è superiore a tre al mese [10]. Posto a confronto con la paracentesi evacuativa il TIPS è indubbiamente efficace nel controllo del versamento ascitico, ma i suoi effetti sulla sopravvivenza permangono contraddittori [11-13]. Si associa a episodi severi di encefalopatia epatica più frequenti [11,12], ma a una minore incidenza di sindrome epatorenale [11].

Il paziente in esame presentava almeno due controindicazioni relative al TIPS: l'elevato punteggio di Child e i valori di bilirubinemia molto aumentati.

Il trapianto epatico è l'unico trattamento che ha sicuramente un impatto positivo sulla sopravvivenza, ma il paziente cirrotico con ascite refrattaria ha spesso mortalità in lista di attesa di trapianto. La presenza di ascite refrattaria è un fattore prognostico negativo anche per il trapianto: il paziente ascitico ha maggiore rischio di sviluppare

infezione (peritonite batterica spontanea) e insufficienza renale nel primo periodo post trapianto [14]. Inoltre, avendo il paziente un'età di 64 anni, si pone al limite delle possibilità attuali di inserimento in lista di trapianto epatico; nel 2003 tra le sue raccomandazioni circa il trapianto di fegato non urgente dell'adulto la commissione di studio dell'AIISF (Associazione Italiana per lo Studio del Fegato) ha ritenuto che in relazione alla situazione italiana il limite di età per il trapianto epatico possa essere sino a un massimo di 65 anni, purché in assenza di significative comorbilità.

Durante la degenza, però, il paziente andava incontro a incremento stabile dei valori della creatininemia che non rispondeva alla sospensione della terapia diuretica, all'espansione dei volumi plasmatici attuata mediante albumina e alla azione vasocostrittiva di terlipressina [15,16]. Il quadro clinico di sindrome epatorenale che si veniva a configurare comprometteva ulteriormente una situazione clinica già grave. La complessità fisiopatologica di tale quadro è evidenziata dai molteplici approcci terapeutici descritti in letteratura, con presidi farmacologici diversi: terlipressina [15,17], noradrenalina [18], midodrina e octreotide [19], accomunati da una prognosi a breve-medio termine assai compromessa.

DISCLOSURE

Gli Autori dichiarano di non avere conflitti di interesse di natura finanziaria.

BIBLIOGRAFIA

1. Arroyo V, Ginès 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: 164-76
2. Ginès P, Schrier RW. Renal failure in cirrhosis. *N Engl J Med* 2009; 361: 1279-90
3. Pedretti G. L'apporto di sodio e acqua nel cirrotico con ascite. Basi fisiopatologiche di un corretto comportamento clinico. *Ital J Med* 2007; 3: 1-4
4. Moore KP, Wong F, Ginès P, Bernardi M, Ochs A, Salerno F et al. The management of ascites in cirrhosis: report on the consensus conference of the International Ascites Club. *Hepatology* 2003; 38: 258-66
5. Bernardi M, Servadei D, Trevisani F, Rusticali AG, Gasbarrini G. Importance of plasma aldosterone concentration on the natriuretic effect of spironolactone in patients with liver cirrhosis and ascites. *Digestion* 1985; 31: 189-93
6. Sherlock S, Dooley J. Diseases of the liver and biliary system. Oxford: Blackwell Scientific Publication, 1993

7. Ginès P, Fernandez-Esparrach G, Monescillo A, Villa C, Domenech E, Abecasis R et al. Randomized trial comparing albumin, dextran 70, and polygeline in cirrhotic patients with ascites treated by paracentesis. *Gastroenterology* 1996; 111: 1002-10
8. D'Amico G, Garcia-Tsao G, Pagliaro L. Natural history and prognostic indicators of survival in cirrhosis: a systematic review of 118 studies. *J Hepatol* 2006; 44: 217-31
9. Kamath PS, Wiesner RH, Malinchoc M, Kremers W, Therneau TM, Kosberg CL et al. A model to predict survival in patients with end-stage liver disease. *Hepatology* 2001; 33: 464-70
10. Rossle M, Ochs A, Gulberg V, Siegerstetter V, Holl J, Deibert P et al. A comparison of paracentesis and transjugular intrahepatic portosystemic shunting in patients with ascites. *N Engl J Med* 2000; 342: 1701-7
11. Ginès P, Uriz J, Calahorra B, Garcia-Tsao G, Kamath P, Ruiz del Arbor L et al. Transjugular intrahepatic portosystemic shunt versus paracentesis plus albumin for refractory ascites in cirrhosis. A multicenter randomized comparative study. *Gastroenterology* 2002; 123: 1839-47
12. Salerno F, Merli M, Cazzaniga M, Riggio O, Valeriano V, Nicolini A et al. A randomized study of TIPS versus paracentesis with albumin in cirrhosis with refractory ascites. *Hepatology* 2004; 40: 629-35
13. Lebrech D, Giuly N, Hadengue A, Vilgrain V, Moreau R, Poynard T et al. Transjugular intrahepatic portosystemic shunts: comparison with paracentesis in patients with cirrhosis and refractory ascites: a randomized trial. *J Hepatol* 1996; 25: 135-44
14. Restuccia T, Ortega R, Guevara M, Ginès P, Alessandria C, Ozdogan O et al. Effects of treatment of hepatorenal syndrome before transplantation on posttransplantation outcome. A case-control study. *J Hepatol* 2004; 40: 140-6
15. Pulvirenti D, Tsami A. Low dose of terlipressin and albumin in the type I hepatorenal syndrome. *Ital J Med* 2008; 2: 34-8
16. Alessandria C, Debernardi-Venon W, Carello M, Ceretto S, Rizzetto M, Marzano A. Midodrine in the prevention of hepatorenal syndrome type 2 recurrence: A case-control study. *Dig Liver Dis* 2009; 41: 298-302
17. Moreau R, Durand F, Poynard T, Duhamel C, Cervoni JP, Ichar P et al. Terlipressin in patients with cirrhosis and type 1 hepatorenal syndrome: a retrospective multicenter study. *Gastroenterology* 2002; 122: 923-30
18. Duvoux C, Zanditenas D, Hezode C, Chauvat A, Monin JL, Roudot-Thoraval F et al. Effects of noradrenalin and albumin in patients with tipe I hepatorenal syndrome: a pilot study. *Hepatology* 2002; 36: 374-80
19. Angeli P, Volpin R, Gerunda G, Craighero R, Roner P, Merenda R et al. Reversal of type 1 hepatorenal syndrome with the administration of midodrine and octeotide. *Hepatology* 1999; 29: 1690-7