

I.O.S.U.D. UNIVERSITATEA DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE DIN CRAIOVA
ȘCOALA DOCTORALĂ U.M.F. CRAIOVA

**MODIFICĂRI CARDIACE ÎN BOALA HEPATICĂ
ALCOOLICĂ**

STUDENT-DOCTORAND:
DELIU-VIȘAN RUXANDRA CAMELIA

CONDUCATOR DOCTORAT:
PROF. UNIV. DR. CIUREA TUDOREL

CRAIOVA
2019

<u>I. INTRODUCERE</u>	3
<u>II. STADIUL CUNOAȘTERII</u>	3
<u>II.1 INTERACȚIUNI FIZIOPATOLOGICE ÎNTRE FICAT ȘI CORD</u>	3
<u>II.2 CARDIOMIOPATIA ALCOOLICĂ</u>	4
<u>II.3 ASPECTE ECOCARDIOGRAFICE ALE AFECTĂRII CARDIACE ÎN BOALA HEPATICĂ ALCOOLICĂ</u>	5
<u>II.3.1 DISFUNȚIA DIASTOLICĂ</u>	5
<u>II.4 PERSPECTIVE DE VIITOR</u>	6
<u>III. CONTRIBUȚII PROPRII</u>	6
<u>III.1. SCOPURI ȘI OBIECTIVE</u>	6
<u>III.2. METODEDE ȘI ETAPE DE LUCRU</u>	7
<u>III.3.1 REZULTATE - PARTEA I</u>	8
<u>III.3.2 REZULTATE PARTEA A II A</u>	9
<u>IV. CONCLUZII</u>	10

I. INTRODUCERE

Consumul de alcool în exces determină afectare multi-organică, cel mai frecvent afectare hepatică și/sau cardiacă. Cardiomiopatia dilatativă datorată strict consumului de alcool pe termen lung se numește cardiomiopatie alcoolică și are caracteristici proprii atât clinico-biologice cât și fiziopatologice și morfopatologice. Întrucât inima și ficatul sunt organe în strânsă relație funcțională, afectarea importantă a unuia determină în mod aproape obligatoriu afectarea celuilalt.

II. STADIUL CUNOAȘTERII

II.1 INTERACȚIUNI FIZIOPATOLOGICE ÎNTRE FICAT ȘI CORD

Pe când hepatopatia congestivă și ciroza cardiacă sunt determinate de insuficiența cardiacă dreaptă și sunt reversibile după transplantul cardiac, ciroza hepatică afectează funcțiile cardiace și electrofiziologia în absența altei boli structurale cardiace, afectează prognosticul pacientului și agravează evoluția în cazul procedurilor invazive precum inserarea unui șunt porto-sistemic intrahepatic transjugular sau transplantul hepatic ortotopic.

Cordul – cauza bolii hepatice

Ficatul este rapid afectat de reducerea fluxului sangvin precum și de creșterea presiunii sangvine în patul vascular sinusoidal prin creșterea presiunii în vena cavă în insuficiența cardiacă. Hepatopatia cardiacă este clasic descrisă în insuficiența cardiacă cronică sau acută, dar de multe ori coexistă condiții care afectează atât cordul cât și ficatul astfel că nu se poate trasa o limită netă între acestea. Există două modalități importante de afectare hepatică determinată de afectarea cardiacă și

anume reducerea perfuziei arteriale și congestia pasivă datorită creșterii presiunii venoase sistemice.

Ficatul – cauza afectării cardiace

Entitatea numită cardiomiopatie cirotică cuprinde disfuncția sistolică și diastolică precum și disfuncționalități electrofiziologice. Există mai multe mecanisme fiziopatologice implicate pentru fiecare aspect al afectării cardiace.

Afectarea sistolică este parte integrantă a definiției cardiomiopatiei cirotice și este legată de inabilitatea cordului de a face față cerințelor în ce privește asigurarea presiunii arteriale și debitului în situații speciale de stress.

Este de obicei relevată de stressul farmacologic, fizic sau chirurgical și este implicată în dezvoltarea insuficienței renale în stadiile avansate ale bolii.

Circulația sistemică este hiperdinamică cu debit cardiac crescut, iar semnul patognomonic este dat de vasodilatația arterială splnhnică și rezistența vasculară periferică redusă.

Disfuncția diastolică care are o prevalență ridicată și implică modificări ale patternului de umplere ventriculară prin orificiul mitral, este strâns legată de presarcina ventriculară și este asociată cu dezvoltarea ascitei, cu apariția sindromului hepatorenal și influențează negativ prognosticul.

II.2 CARDIOMIOPATIA ALCOOLICĂ

Majoritatea pacienților cu boală hepatică stabilă au afectare miocardică subtilă care nu este evidentă la o examinare de rutină, în repaus, însă odată cu progresia bolii hepatice sau sub stres fiziologic sau farmacologic, manifestările de insuficiență cardiacă sunt demascate. Disfuncția cardiacă din ciroză include afectarea funcției sistolice sau diastolice, anomalii electrofiziologice care se exprimă în principal prin creșterea duratei repolarizării ventriculare (creșterea intervalului QTcorectat) și incompetența cronotropă. Modificările funcției diastolice ventriculare apar mai des înaintea apariției disfuncției sistolice, conform mai multor studii din domeniu, însă există nu puține cazuri în care apar simultan.

A fost dovedit că disfuncțiile sistolică și diastolică au și implicații prognostice, insuficiența cardiacă rezultantă fiind implicată în apariția vasoconstricției renale și dezvoltarea sindromului hepatorenal [68]. Vasodilatația arterială și creșterea debitului

cardiac, caracteristicile circulației hiperdinamice, sunt mecanismele patofiziologice care conduc la retenția de sodiu și apă la pacienții cu ciroză hepatică. Odată cu progresia bolii, agravarea acestor modificări hemodinamice conduce la vasoconstricție renală severă și la scăderea funcției renale care caracterizează sindromul hepato-renal. Incompetența cronotropă este o altă caracteristică a cirozei, alcoolice și non-alcoolice, și se referă la incapacitatea nodului sinusal de a crește frecvența cardiacă în condiții de stres fizic sau farmacologic.

Anomaliile cardiace sunt frecvente la pacienții cu ciroză hepatică, indiferent de etiologie și agravează prognosticul acestora. Gestionarea clinică a acestei entități numite generic cardiomiopatie cirotică/alcoolică rămâne o provocare din cauza penuriei dovezilor clinice dificultății de diagnosticare, întrucât nu există metode standardizate.

II.3 ASPECTE ECOCARDIOGRAFICE ALE AFECTĂRII CARDIACE ÎN BOALA HEPATICĂ ALCOOLICĂ

II.3.1 DISFUNȚIA DIASTOLICĂ

Disfuncția diastolică (DD) e cea mai comună caracteristică a afectării cardiace din ciroză, evaluarea non-invazivă a acesteia s-a bazat pe analiza ecocardiografică a fluxului mitral folosind funcția de Doppler pulsat, unde unda E de umplere precoce este urmată de umplerea atrială reprezentată de unda A, iar raportul celor două este în mod normal subunitar. Evaluarea bazată pe fluxul mitral diastolic în determinarea funcției diastolice are mai multe limitări care ar trebui să fie luate în considerare, diferite condiții de presarcină și frecvența cardiacă putând schimba semnificativ raportul E / A, chiar și la subiecții normali.

Velocitățile diastolice evaluate prin Doppler tisular la nivelul inelului mitral joacă un rol major în evaluarea DD. Viteza anulară diastolică precoce (E') este un parametru sensibil al relaxării miocardice. Un raport E/E' ridicat înseamnă că există un transfer mic de volum între cele două cavități cardiace în ciuda unui gradient de presiune mare, lucru care reflectă disfuncția diastolică și presiunile crescute de umplere ale ventriculului stâng. Deoarece DD pare să aibă potențialul de a influența prognosticul pacienților cu ciroză, devine evident că o mai lungă și mai atentă perioadă de urmărire

este necesară la toți pacienții cu disfuncție diastolică, cu prioritate la cei cu nivel scăzut de albumină și un raport E/E' mai mare.

Fracția de ejeție (FE) este cel mai utilizată parametru al funcției sistolice ventriculare stânga globale. Se calculează din columele tele-sistolice și tele-diastolice, care pot fi estimate prin diferite metode. Disfuncția sistolică este, în general, manifestată ca o creștere neadekvată a debitului cardiac în timpul efortului fizic sau stresului farmacologic.

II.4 PERSPECTIVE DE VIITOR

Gestionarea clinică a CCM rămâne incertă din cauza lipsei dovezilor clinice și a provocărilor în diagnosticarea bolii precum și lipsei de criterii standardizate. Studiile trebuie să fie concepute pentru a examina interacțiunea între factori de mediu, nutriționali, genetici și epigenetici în cadrul cardiomiopatiei alcoolice.

Înțelegerea exprimării miocardice a patternurilor de micro-ARN și modificări ale factorilor/mecanismelor epigenetice devine o perspectivă din ce în ce mai atractivă de studiere a fenomenelor și o potențială țintă terapeutică.

Noile strategii farmacologice de terapie genică ar putea fi direcția viitoare spre care se va muta cercetarea. Terapia genică are mai multe eventuale ținte printre care și sistemul oxidului nitric și cel al stresului oxidativ.

III. CONTRIBUȚII PROPRII

III.1. SCOPURI ȘI OBIECTIVE

Scopul cercetării prezentate în această lucrare se înscrie în liniile cercetărilor ultimilor 30 de ani în domeniu și se referă la a identifica afectarea cardiacă – sistolică și diastolică, subclinice – și instaurarea insuficienței cardiace precoce la pacienții cu afectare hepatică datorată consumului de alcool fără afectare cardiacă preexistentă și de a o corela cu gradul afectării hepatice în vederea evidențierii impactului asupra prognosticului pacienților și a momentului oportun inițierii tratamentului.

Astfel trasează direcțiile unei urmăriri corespunzătoare a pacienților cu boli hepatice avansate, conștientizarea existenței legăturilor între afectarea hepatică dată de alcool și cea cardiacă și nu în ultimul rând, de stabilire a necesității intervențiilor terapeutice precoce în astfel de cazuri, urmărind încetinirea evoluției bolii, creșterii calității vieții

pacienților și, în mod indirect, scăderea poverii economice și sociale a acestor comorbidități.

Dintre obiectivele studiului au făcut parte descoperirea unor corelații, directe sau indirecte, între datele legate de afectarea cardiacă și gravitatea bolii hepatice de cauză alcoolică. Identificarea unor markeri clinici și ecocardiografici de disfuncție diastolică sau sistolică subclinici și corelarea lor cu stadiul bolii hepatice, dar și cu alte variabile biologice precum nivelul peptidului natriuretic reprezintă unul din obiectivele inițiale.

Alt obiectiv este de a identifica modificările la nivelul miocitelor în contextul unei boli hepatice alcoolice severe, acest lucru deschizând drumul pentru descoperirea unor noi ținte terapeutice la nivel molecular și celular.

III.2. METODE ȘI ETAPE DE LUCRU

Cercetarea personală a fost împărțită în două părți :

În prima parte – în studiu au fost incluși 50 pacienți înrolați în perioada 01.01.2016 – 01.08.2017, selectați dintre pacienții internați în Clinica de Gastroenterologie și Clinica Medicală II din cadrul Spitalului Clinic Județean de Urgență Craiova. Drept criterii de includere în studiu au fost:

- pacienți cu boala hepatică alcoolică diagnosticată –steatohepatită alcoolică, hepatosteatoză sau ciroză hepatică de etiologie etanolică,

- fără antecedente de boală cardiacă preexistentă și anume: valvulopatii semnificative hemodinamic, boală cardiacă ischemică, cardiomiopatie dilatativă cu altă etiologie decât cea etanolică;

Lotul de 50 de pacienți cu boli hepatice de origine alcoolică în diverse stadii de evoluție au fost împărțiți în subloturi în funcție de scorul Child-Pugh, în clasa A din care au făcut parte 10%, clasa B reprezentată de 54% din pacienții cu ciroză și clasa C cu 36% din pacienți. Lotul martor a fost reprezentat de valorile normale de referință pentru probele biologice recoltate și pentru investigațiile utilizate.

În ceea ce privește ce-a de-a doua parte a cercetării, am realizat în colaborare cu Catedra de Morfopatologie a UMF Craiova un studiu morfopatologic și imunohistochimic cu scopul de a identifica intensitatea expresiei desminei – prin măsători cantitative și semicantitative în miocardul afectat prin comparație cu miocardul normal. În acest scop, au fost selectate 36 de fragmente de ventricul stâng prelevate de la pacienții decedați și autopsiați în cadrul Departamentului de

Morfopatologie din cadrul Spitalului Clinic Județean de Urgență Craiova, cu diagnosticul de cardiomiopatie dilatativă de etiologie etanolică .

Datele pacienților și variabilele colectate prin investigațiile paraclinice folosite au fost înregistrate în fișiere Microsoft Excel, apoi au fost prelucrate statistic, în vederea analizării relațiilor și corelațiilor dintre informațiile demografice, clinice și paraclinice ale pacienților.

III.3.1 REZULTATE - PARTEA I

Distribuția pe medii de proveniență relevă că procentul de pacienți din mediul rural este semnificativ mai mare decât ponderea acestora în populația județului.

Distribuția pacienților în funcție de clasa Child-Pugh relevă că procentul predominant este aferent clasei Child-Pugh B - 54%, însă și pacienții din Child-Pugh C se regăsesc într-un procent important în lotul studiat – 36%.

Din punct de vedere al caracteristicilor electrocardiografice, a fost demonstrat că există o diferență semnificativă între durata medie a intervalului QT a în funcție de clasa de severitate, cei din lotul Child C având o durată a intervalului QT medie semnificativ mai mare decât ceilalți.

În ceea ce privește caracteristicile biologice, diferențe semnificative ale markerilor de hemostază – INR spontan și timpul de protrombină - au fost identificate între cele două clase Child, hemostaza fiind semnificativ modificată în clasa Child C prin comparație cu clasa Child B.

De asemenea, a fost identificată o diminuare a funcției de sinteză hepatică prin diferența înalt semnificativ mai mică a valorii medii a albuminei pentru subiecții încadrați în clasa Child C, prin comparație cu cei din clasa Child B.

Valoarea medie a NTproBNP pentru subiecții încadrați în clasa Child B, respectiv Child C, este semnificativ diferită, cei din lotul Child B având valoarea medie mai mare decât ceilalți.

O altă constantă biologică măsurată care este diferită între clasele Child Pugh, cu un test t Student înalt semnificativ, este valoarea hemoglobinei, care are o valoare medie mult mai mică la pacienții din clasa Child C

Rezultatele ecocardiografice relevă faptul că, deși nu am identificat o diferență semnificativă a raportului diastolic E/A, există totuși o diferență semnificativă între valoarea raportului E/ E' mediu a subiecților încadrați în clasa Child B, respectiv

Child C, cei din lotul Child C având valoarea medie mai mare decât ceilalți, relevând o disfuncție diastolică mai avansată a acestora din urmă. O diferență semnificativă a fost relevată prin testul t Student, așa cum era de așteptat, și între valorile rapoartelor E/E' septal și E/E' lateral a subiecților studiați, cei din clasa Child B au avut valori medii mai mici ale ambelor rapoarte ($p=0.038 < 0.05$, respectiv $p=0.039 < 0.05$).

Pentru parametrii ecocardiografici reprezentați de volumul indexat al atrului stâng (AS), volumele medii telediastolice ale VS și volumele medii telediastolice ale VS nu au fost identificate diferențe semnificative între cele două loturi Child, însă volumele medii telediastolice ale VS sunt peste limita normalului conform documentului de consens European.

Conform tabelelor de corelație efectuate se remarcă o corelație mai puțin cunoscută, dar de o importanță indubitabilă, între velocitățile undelor sistolice septale și laterale măsurate prin Doppler tisular și valoarea creatininei – corelație inversă, precum și între acestea și clearance-ul creatininei – corelație directă. Așadar, disfuncția sistolică subclinică este în corelație directă cu disfuncția renală.

NTproBNP este direct corelat cu disfuncția diastolică – cu cât NTproBNP este mai mare cu atât este mai crescut și raportul E/E' septal și E/ E' mediu care reflectă disfuncția diastolică cu presiuni de umplere crescute.

Volumul telediastolic al ventriculului stâng este invers corelat cu unda sistolică miocardică măsurată prin Doppler tisular - S lateral, iar volumul telesistolic al VS este invers corelat cu unda S septală, ambele volume fiind direct corelate cu presiunea în artera pulmonară.

Fracția de ejeție a VS este direct corelată în mod evident cu velocitățile septale și laterale măsurate la Doppler tisular (S septal și S lateral), dar este corelată direct și cu funcția sistolică a ventriculului drept (VD) măsurată prin TAPSE și viteza sistolică a peretelui liber VD măsurată prin Doppler tisular. Așadar disfuncția sistolică VS se corelează direct cu disfuncția sistolică VD.

III.3.2 REZULTATE PARTEA A II A

Analiza histopatologică a celor 36 de cazuri selectate de la pacienții decedați cu diagnosticul de cardiomiopatie dilatativă de etiologie alcoolică a relevat modificări în structura cardiomiocitelor și în structura matricei extracelulare. Cazurile investigate au dezvăluit heterogenitatea în imunoexpresia desminei.

Am identificat o scădere semnificativă în densitatea numerică a discurilor întunecate în cazul cardiomiopatiei dilatate comparativ cu cazurile de control, $p < 0,05$. A fost găsită o diferență semnificativă între cazurile selectate ($1,94 \pm 0,31$) și controale ($1,824 \pm 0,13$) și în ceea ce privește raportul dintre suprafața celulară măsurată și lungimea totală a discurilor întunecate ($p = 0,041$)

De asemenea, am analizat dependența dintre numărul de discuri întunecate și lungimea medie a acestora, și am identificat că există o corelație puternică pentru controale ($r = 0,67$, $p < 0,0001$) dar nu a existat nici o corelație pentru cazurile de cardiomiopatie dilatativă.

IV. CONCLUZII

Afecțiunile cauzate de consumul excesiv de alcool, dintre care cea mai frecventă este boala hepatică alcoolică, produc costuri importante ale sistemelor de sănătate din întreaga lume, atât cu investigații diagnostice, dar mai ales cu tratarea complicațiilor. Așadar, informațiile științifice ce privesc diagnosticul și tratamentul complicațiilor bolii au impact important asupra evoluției și supraviețuirii pacienților. Din studiul de față se evidențiază următoarele concluzii:

- Majoritatea pacienților afectați de boala hepatică alcoolică sunt bărbați și provin din mediul rural;
- Intervalul QT corectat este mai alungit la pacienții din clasa Child C plasându-i pe aceștia într-o zonă cu risc mai mare de aritmii ventriculare;
- Am identificat valori medii crescute ale nivelului peptidului natriuretic atrial/capătul N terminal al peptidului natriuretic atrial (BNP/NTproBNP) la pacienții cu ciroză.

Valorile acestui biomarker au fost peste normal atât la pacienții cu ciroză clasa Child B, cât și la cei cu ciroză clasa Child C.

Valorile medii au fost semnificativ mai mari pentru pacienții din clasa Child B, așadar disfuncția cardiacă latentă este frecventă și în cazul acestor pacienți, dar este subdiagnosticată de cele mai multe ori;

Investigarea precoce a disfuncției cardiace este importantă pentru evoluția și prognosticul pacienților, iar identificarea acestora se poate obține facil prin dozarea BNP/NTproBNP;

- Am identificat faptul că volumul mediu al atriului stâng a fost crescut la pacienții din lotul studiat. De asemenea, există o corelație direct proporțională între volumul atrial stâng și parametrii de disfuncție diastolică, iar acest lucru este în concordanță cu datele recente din literatura de specialitate.

Nu am identificat o diferență semnificativă statistic între clasele Child B și C în ceea ce privește volumul atrial stâng mediu indexat;

- Volumele atriale medii au fost direct corelate și cu presiunea din artera pulmonară ceea ce susține că identificarea creșterii lor ar trebui să determine cercetarea unei disfuncții diastolice coexistente;

- Disfuncția renală este asociată în studiul de față cu disfuncția sistolică subclinică decelată prin măsurarea velocităților tisulare prin Doppler tisular, așadar identificarea unei rate a filtrării glomerulare scăzute ar trebui să ducă la căutarea unei disfuncții sistolice subclinice care ar putea influența prognosticul pacienților mai ales în cazul unor intervenții majore precum transplantul hepatic;

- Există un pattern anormal de expresie a desminei identificat prin studiu de imunohistochimie în celulele musculare cardiace la majoritatea cazurilor de cardiomiopatie dilatativă;

- Acest pattern a fost corelat în literatură cu rata de supraviețuire și reprezintă un factor de prognostic independent pentru pacienții cu această afecțiune. Pe baza informațiilor date de studiul imunohistochimic al desminei în celulele miocardice se pot crea modele de prognostic și evoluție.

Aceste concluzii aduc un aport la cercetarea internațională pe tema afecțiunilor cardiace asociate cu afecțiunile hepatice severe induse de alcool și creează premisele unor studii ulterioare care ar putea avea un impact semnificativ asupra diagnosticului și prognosticului acestor pacienți.