

COLECTIVUL DE AUTORI

1. Prof. Dr. **AL. CIOCÂLTEU** – Șef clinică - Clinica de Nefrologie și Dializă, Spitalul "Sf. Ioan", UMF - București
2. Prof. dr. **ION I. COSTICĂ** – Șef secție Nefrologie, Spitalul Universitar, București
3. Dr. **DORIN DRAGOȘ** – Asistent universitar, medic spec. medicină internă, Secția Nefrologie, Spitalul Universitar, UMF - București
4. Dr. **ANTONELA DUMITRESCU** – Medic specialist Nefrologie, Secția Nefrologie, Spitalul Universitar, București
5. Prof. Dr. **L. GHERASIM** – Șef Secție Cardiologie, Spitalul Universitar, București
6. Dr. **ADRIANA ILIEȘIU** – Șef lucrări, medic primar medicină internă și cardiologie, Clinica Medicală, Spitalul "Panduri", UMF - București
7. Dr. **DORIN IONESCU** – Asistent universitar; medic primar medicină internă; Secția Nefrologie, Spitalul Universitar, UMF - București
8. Prof. Dr. **C. IONESCU-TÂRGOVIȘTE** – Șef clinică, Clinica de Nutriție și Boli de Metabolism, Institutul "Paulescu", UMF - București
9. Prof. Dr. **I. MATEI** – Șef Clinica Medicală, Spitalul "Colentina", UMF - București
10. Dr. **LĂCRIMIOARA MEDRIHAN** – Medic specialist nefrologie, asistent Cercetare, Secția Nefrologie, Spitalul Universitar, București
11. Dr. **AURELIAN PLEȘEA** – Medic specialist nefrologie, asistent Cercetare, Secția Nefrologie, Spitalul Universitar, București
12. Dr. **ADINA POPESCU** – Asistent universitar, medic spec. medicină internă, Secția Nefrologie, Spitalul Universitar, UMF - București
13. Dr. **ARABELA LUMINIȚA RADU** – Asistent universitar, medic primar medicină internă, Clinica Medicală I, Spitalul Universitar, București

14. Dr. **DANIELA RĂDULESCU** – Șef de lucrări, Clinica de Nefrologie și Dializă, Spit. "Sf. Ioan", UMF - București
15. Dr. **ANCA RĂȘINĂ** – Medic specialist nefrologie, asistent Cercetare, Secția Nefrologie, Spitalul Universitar, București
16. Prof. Dr. **I. SINESCU** – Șef Clinica Chirurgie Urologică și Transplant Renal, Spitalul "Fundeni", UMF - București
17. Dr. **CRISTINA TĂNĂSEANU** – Șef lucrări, medic primar, Clinica Medicală, Spitalul "Pantelimon", UMF - București
18. Dr. **ȘT. TĂNĂSEANU** – Șef lucrări, medic primar, Clinica Medicală, Spitalul "Colentina", UMF - București
19. Dr. **DORINA TICU** – Medic specialist nefrologie, Clinica Chirurgie Urologică și Transplant Renal, Spitalul "Fundeni", UMF - București
20. Dr. **ANA MARIA VLĂDĂREANU** – Șef lucrări, medic primar hematologie, Clinica de Hematologie, Spitalul Colțea, UMF - București
21. Prof. Dr. **M. VOICULESCU** – Șef Clinica Medicală, Spitalul "Fundeni", UMF - București

CUPRINS

<i>Capitolul I</i>	
IMUNOPATOLOGIA RENALĂ – Prof. Dr. <i>Al. Ciocâlțeu</i> , Dr. <i>Daniela Rădulescu</i>	7
<i>Capitolul II</i>	
BOLILE GLOMERULARE – Prof. Dr. <i>I. Matei</i>	35
<i>Capitolul III</i>	
SINDROMUL NEFROTIC – Prof. Dr. <i>I. Matei</i>	143
<i>Capitolul IV</i>	
NEFROPATIILE TUBULOINTERSTIȚIALE – Prof. Dr. <i>M. Voiculescu</i>	157
<i>Capitolul V</i>	
INFECȚIILE TRACTULUI URINAR – Prof. Dr. <i>Ion I. Costică</i> , Dr. <i>Dorin Ionescu</i> , Dr. <i>Aurelian Pleșea</i>	201
<i>Capitolul VI</i>	
PIELONEFRITA CRONICĂ – Prof. Dr. <i>Ion I. Costică</i> , Dr. <i>Anca Rășină</i> , Dr. <i>Arabela Luminița Radu</i>	243
<i>Capitolul VII</i>	
REFLUXUL VEZICO-URETERAL ȘI NEFROPATIA DE REFLUX – Prof. Dr. <i>Ion I. Costică</i> , Dr. <i>Arabela Luminița Radu</i>	261
<i>Capitolul VIII</i>	
BOLILE RENALE VASCULARE – Prof. Dr. <i>L. Gherasim</i> , Dr. <i>Adriana Ilieșiu</i>	271
<i>Capitolul IX</i>	
BOLILE MICROVASCULARE RENALE – Prof. Dr. <i>L. Gherasim</i> , Dr. <i>Adriana Ilieșiu</i>	299
<i>Capitolul X</i>	
DETERMINĂRILE RENALE ÎN VASCULITELE SISTEMICE – Dr. <i>Șt. Tănășeanu</i> , Dr. <i>Cristina Tănășeanu</i>	313
<i>Capitolul XI</i>	
RINICHIUL ÎN COLAGENOZE – Dr. <i>Șt. Tănășeanu</i> , Dr. <i>Cristina Tănășeanu</i>	331

<i>Capitolul XII</i>		
	NEFROPATIA DIABETICĂ – Prof. Dr. L. Gherasim, Prof. Dr. C. Ionescu-Târgoviște	361
<i>Capitolul XIII</i>		
	APECTĂRILE RENALE ÎN BOLILE GENERALE ȘI NEOPLAZII – Prof. Dr. L. Gherasim, Dr. Ana Maria Vlădăreanu.....	395
<i>Capitolul XIV</i>		
	RINICHIUL ÎN SARCINĂ – Prof. Dr. Ion I. Costică, Dr. Antonela Dumitrescu, Dr. Lăcrimioara Medrihan	427
<i>Capitolul XV</i>		
	LITIAZA URINARĂ – Prof. Dr. Al. Ciocâlțeu, Dr. Daniela Rădulescu	455
<i>Capitolul XVI</i>		
	BOLILE CHISTICE RENALE – Prof. Dr. M. Voiculescu.....	479
<i>Capitolul XVII</i>		
	INSUFICIENȚA RENALĂ ACUTĂ – Prof. Dr. Ion I. Costică, Dr. Dorin Dragoș, Dr. Adina Popescu	491
<i>Capitolul XVIII</i>		
	INSUFICIENȚA RENALĂ CRONICĂ – Prof. Dr. Al. Ciocâlțeu, Dr. Daniela Rădulescu	547
<i>Capitolul XIX</i>		
	MIJLOACE DE EPURARE EXTRARENALĂ – Prof. Dr. Al. Ciocâlțeu, Dr. Daniela Rădulescu	633
<i>Capitolul XX</i>		
	TRANSPLANTUL RENAL – Prof. Dr. I. Sinescu, Dr. Dorina Ticu	663

CAPITOLUL I

IMUNOPATOLOGIA RENALĂ

Prof. Dr. AL. CIOCÂLTEU, Dr. DANIELA RĂDULESCU

Noțiuni generale.....	7	Tipuri de leziuni renale cu depunere intravasculară de fibrină.....	23
Clasificarea mecanismelor imune implicate în bolile glomerulare....	7	Depozitele de fibrină din semilune	24
Mecanisme imune umorale	8	Rolul citokinelor, eicosanoizilor și factorilor de creștere în leziunile glomerulare	25
Mecanisme imune celulare	10	Rolul complementului în afecțiunile glomerulare	27
Mediatorii leziunilor imune renale	10	Rolul renoprotector al C.....	27
Imunopatogenia bolilor glomerulare și vasculare	12	Rolul agresor al C la nivel renal	28
Imunitatea umorală în glomerulopatii GN prin CI „in situ”.....	12	Mecanismele prin care activarea C produce leziuni renale	29
Reacții imune cu Ag renale native.....	12	Dozarea componentelor C.....	29
Reacții imune cu Ag renale „plantate”.....	14	Imunopatologia bolilor tubulointerstițiale.....	31
GN prin complexe imune circulante.....	16	Inducția răspunsului imun	31
Imunitatea celulară în afecțiunile glomerulare	21	Imunitatea umorală	32
Generalități	21	Imunitatea celulară	32
Mecanismul leziunilor glomerulare induse de reacțiile imune celulare	22	Bibliografie selectivă	33
Rolul coagulării în bolile glomerulare și vasculare	23		

I. NOȚIUNI GENERALE

1. CLASIFICAREA MECANISMELOR IMUNE IMPLICATE ÎN BOLILE GLOMERULARE

Majoritatea bolilor renale glomerulare și multe din afecțiunile tubulointerstițiale sau vasculare sunt determinate de procese imune; acestea lezează direct structurile renale sau participă la progresia unor leziuni renale inițiate de procese neimune. Mecanismele imune implicate în producerea afecțiunilor renale pot fi clasificate (tabelul I):

- în funcție de tipul reacției imune: umorală sau celulară;
- în funcție de natura antigenului (Ag): nativ/nenativ; exogen/endogen; circulant/„plantat” (fixat); solubil/insolubil; reînnoibil/nereînnoibil;
- în funcție de mecanismul efector: exogen/endogen.

TABELUL I

Clasificarea mecanismelor imune implicate în bolile glomerulare, vasculare și interstițiale

<i>1. Mecanisme imune umorale</i>	<i>Exemple</i>
Ac exo- sau endogeni ce reacționează cu:	
- Ag nativ, insolubil, endogen, nereînnoibil	- nefrite prin Ac antiMBG, nefrita Massugi
- Ag nativ, solubil, endogen, reînnoibil (CI in situ)	- GN membranoasă idiopatică, nefrita Heymann, poliangeita microscopică
- Ag nonnativ, solubil, exo- sau endogen, nereînnoibil, plantat	- histone, ADN, produse bacteriene, virusuri, nefrita Concanavalina A
- Ag nonnativ, solubil, endogen, reînnoibil, circulant (CIC)	- GNADPS, boala acută a serului, Ag tumorale, tireoglobulină, ADN
<i>2. Mecanisme imune celulare</i>	
- Ag nativ, insolubil, endogen, nereînnoibil	- boli prin Ac antiMBG (componenta celulară) sau anti MBT
- Ag nonnativ, solubil, exo sau endogen, nereînnoibil, plantat la locul leziunii	- virusuri, bacterii

Legendă: CI = complexe imune; CIC = complexe imune circulante; GN = glomerulonefrită; MBG = membrană bazală glomerulară; MBT = membrană bazală tubulară; GNADPS = glomerulonefrita acută difuză poststreptococică.

Procesele imune determină leziuni la nivel renal prin intermediul unor mediatori ai inflamației, *solubili* (componente ale complementului, factori de coagulare, limfokine, monokine, peptide, eicosanoizi) sau *celulari* (leucocite, trombocite) (fig. 1).

2. MECANISMELE IMUNE UMORALE

Anticorpii (Ac) pot fi **endogeni** (formați prin stimularea antigenică a limfocitelor B care proliferază și sintetizează IgG, IgM, IgA sau IgE) sau **exogeni** (administrare de Ac produși în alt organism). Aceștia pot reacționa specific fie cu antigene (Ag) renale (native) - caz în care Ac se numesc **autoAc** - sau cu Ag nonrenale (nonnative, Ag extrinseci rinichiului). Ag nonnative pot fi exogene (ex. albumină bovină) sau endogene (ADN, tireoglobulină etc.).

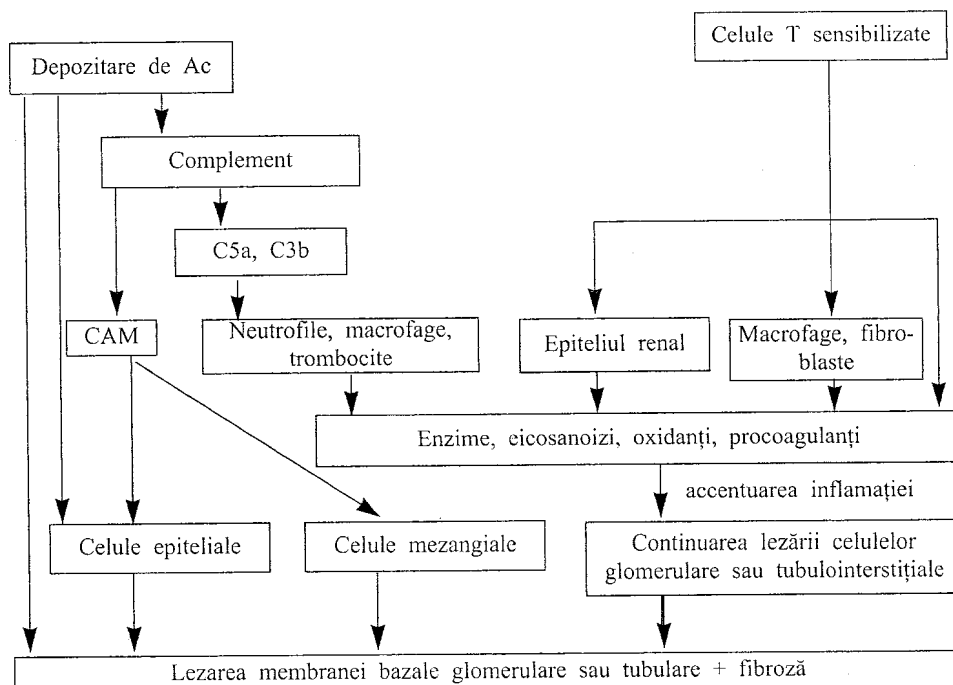


Fig.1 - Reacții imune implicate în bolile renale.

Majoritatea Ag native (MB, Ag din matricea extracelulară) sunt insolubile și, din acest motiv, reacția Ag cu Ac are loc la nivelul sediului Ag. Ag solubile difuzează în circulație și reacționează la acest nivel cu Ac. Odată formate, complexe Ag-Ac se fixează în diferite structuri renale (capilare glomerulare/mezangiu) datorită proprietăților lor fizico-chimice și/sau condițiilor locale hemodinamice.

Complexele imune circulante (CIC) sunt epurate din circulație la nivelul sistemului reticuloendotelial splenic sau hepatic; în transportarea lor către aceste organe un rol important îl joacă eritrocitele care, având receptori la suprafață pentru C3b, leagă complexe Ag-Ac ce conțin C3b. Componentele complementului (C) modifică solubilitatea CI, scăzând depozitarea lor în țesuturi.

Unele Ag (datorită reacției cu Ac sau încărcăturii lor electrice) prezintă afinitate crescută pentru pereții capilarelor glomerulare; astfel, deși ele nu sunt Ag native ale peretelui capilar, pot fi „plantate” la acest nivel, declanșând formarea de Ac specifici și reacția Ag-Ac in situ (între Ag „plantat” și Ac circulant). Ex.: factorii reumatoizi (Ac anti IgG) sau Ac antiidiotipici.

Ag pot fi **înnoibile** (virusuri, bacterii ce se replică continuu, Ag de suprafață ale celulelor epiteliale sau endoteliale) sau **nonreînnoibile** (albumină bovină, Ag matricei extracelulare).

Depozitarea Ig la nivel renal îmbracă pattern-uri variate în funcție de tipul de Ag. Depozitarea lineară de IgG de-a lungul peretelui capilar apare în reacția Ac cu un Ag nativ sau „plantat” care este continuu exprimat la nivelul MB (în bolile prin Ac antiMB). Depozitarea granulară sau neregulată de IgG apare în cazul reacției Ac in situ cu un Ag nativ sau „plantat” care este distribuit discontinuu de-a lungul peretelui capilar sau un Ag de suprafață al celulelor endoteliale sau epiteliale sau în cazul depozitării CI din circulație. Pattern-ul depozitelor de Ig nu se corelează cu un anumit tip de reacție imună.

Uneori pot fi găsite depozite de Ig (G/M) și/sau fracțiuni ale C la nivelul structurilor glomerulare sau tubulare, secundar atragerii lor la nivelul acestor structuri renale lezate anterior; prezența de Ig și/sau C3 nu semnifică, astfel, obligatoriu o patologie imună.

Dintre cele două tipuri de reacții imune umorale (prin CIC și prin autoAc), cel mai frecvent implicată în patologia renală este reacția de tip III prin CIC. Depozitarea CIC la nivel glomerular este determinată de dereglarea mecanismelor normale de epurare a lor (sistemul complementului, sistemul reticuloendotelial din splină, ficat, sânge sau mezangiul glomerular) și/sau de modificările hemodinamice din circulația glomerulară și peritubulară.

3. MECANISMELE IMUNE CELULARE

Imunitatea celulară este implicată cel mai frecvent în cazul Ag non-renale care se leagă de structurile renale datorită afinității biochimice sau imunologice; Ag pot fi native (renale), modificate sau nemodificate, producând astfel o reacție autoimună.

Cele două tipuri de mecanisme imune - umorale și celulare - pot coexista.

4. MEDIATORII LEZIUNILOR IMUNE RENALE

Mecanismele imune produc lezarea structurilor renale prin intermediul unor mediatorii clasificați în **solubili și celulari** (tabelul II).

Mediatorii solubili sunt substanțe activate din formele precursoare, secretate din locurile de stocare sau sintetizate de novo ca răspuns la reacția imună. Activarea C, cel mai important mediator solubil, duce la leziuni tisulare:

- direct prin liză celulară, prin creșterea permeabilității membranelor și/sau solubilizarea sau precipitarea CI;
- indirect - prin intermediul PMN și mononuclearelor.

Mediatorii celulari necesită prezența unor proteine accesorii (molecule de adeziune) care îi mobilizează către sediul leziunilor.

TABELUL II

Mediatorii leziunilor imune renale și principalele lor efecte

<i>Mediatori</i>	<i>Efecte</i>
SOLUBILI	
Complement (C3, C5-9 • complex de atac membranar)	Chemotactic pentru PMN și mononucleare Crește permeabilitatea glomerulară Solubilizează CI Efect direct citolitic
Fibrinogen	Coagulare localizată Mitogen pentru monocite
Prostaglandine/tromboxani	Modificări vasomotorii Modifică permeabilitatea
Leucotriene și lipoxine	Chemotactice Efecte vasomotorii
Kinine	Efecte vasomotorii
Histamina	Efecte vasomotorii
Angiotensina II	Efecte vasomotorii
Factor activator plachetar	Mitogenic pentru celulele mezangiale
Interleukine (IL-1, IL-4, IL-6, IL-10)	Activează celulele, induc proliferare Stimulează eliberarea interleukinelor
Factorul de necroză tumorală α (TNF- α)	
Factorul de creștere și transfor- mare β (TGF- β)	Stimulează depunerea de colagen
CELULARI	
Polimorfonucleare	Eliberare locală de enzime lizozomale cu dige- rarea proteinelor structurale Radicali liberi de oxigen Factori procoagulanți
Celule mononucleare	Eliberarea de enzime lizozomale care digeră proteinele structurale Eliberarea de monokine (IL-1) Factori procoagulanți Eliberarea de factori mitogeni și/sau de creștere Radicali de oxigen
Trombocite	Factori procoagulanți Eliberarea de factori de creștere și/sau mito- geni Efecte vasomotorii
Limfocite	Efect citolitic direct (celule killer) Eliberarea de limfokine

Fibrinogenul și factorii coagulării participă și ei la leziunile renale prin formarea locală de trombi și generarea de peptide biologice active:

- prostaglandine (PG), tromboxani (Tx), leucotriene: cresc permeabilitatea vasculară;

- kinine, histamină, angiotensină - produc modificări vasomotorii și participă la modificarea permeabilității vasculare.

Leziunile produse de mediatori eliberează noi Ag sau le modifică pe cele existente, ducând astfel la noi răspunsuri imune umorale sau celulare la aceste neoAg, perpetuând astfel leziunile imune inițiale.

II. IMUNOPATOGENIA BOLILOR GLOMERULARE ȘI VASCULARE

A. IMUNITATEA UMORALĂ ÎN GLOMERULOPATII

1. GN prin CI "in situ"

Legarea Ac de un Ag localizat într-un anumit țesut specific poartă numele de formare "in situ" a CI. În aceste cazuri legarea Ac se face fie cu Ag renale "nătive" fie cu Ag "plantate".

1.1. Reacții imune cu Ag renale native

Ag native renale față de care apar **autoAc** sunt reprezentate de:

- componente ale MBG (laminină, collagen tip IV, proteoglicani, entactină);

- enzima glomerulară dipeptidil peptidaza tip IV;

- molecule de adeziune din familia integrinelor.

Aceste Ag, datorită localizării lor, declanșează reacții imune care duc la dezvoltarea GN.

Mecanismele care produc leziuni glomerulare pot fi pierderea încărcăturii anionice, formarea de CI cu activarea C, alterarea barierei epiteliale sau clivarea stratului epitelial podocitar de MBG.

Ag țintă de la nivel renal pot fi **epiteliale** (ex. glicoproteina gp 330 în GN membranoasă, dipeptidil peptidaza tip IV în rețetul cronic de grefă renală), **mezangiale** (laminina sau collagenul tip IV în nefropatia cu IgA) sau **componente ale MBG** (regiunea noncolagenică din lanțul 3a al collagenului tip IV în sindromul Goodpasture).

Mecanismul leziunilor renale. Legarea autoAc de Ag din structurile renale determină formarea in situ de CI și rearanjarea lor, ceea ce duce la reacții inflamatorii prin intermediul activării C și prin chemotactismul celulelor inflamatorii. Clasic, autoAc antiMBG se așează într-o poziție lineară de-a lungul peretelui capilarului glomerular. Pot exista și excepții de la această regulă, cum ar fi rearanjarea și condensarea complexelor Ag-Ac (cu formarea de agregate dense ce induc aspect granular la imunofluorescență) sau apariția de Ac îndreptați împotriva unor componente „ascunse” ale celulelor epiteliale (ulterior se produce înglobarea acestora din urmă cu formarea de agregate dense cu aspect granular la IF).

Odată declanșate, reacțiile imune sunt întreținute de **citokine** secrete local de către celulele imune efectoare sau de către celulele inflamatorii activate secundar răspunsului imun; după eliberare, citokinele perpetuează și accentuează procesele inflamatorii glomerulare prin stimularea

proliferării celulare, remodelării matricei, regenerării glomerulare, inducerii glomerulosclerozei. Exemplu: în nefrita lupică intervin IL-1, IL-2, IL-4, IL-6, TNF- α , CSF-1; acestea modulează răspunsul imun și perpetuează procesele autoimune anormale din LES, direct sau prin intermediul C.

Proliferarea celulară glomerulară este o caracteristică a GN cu Ag structurale renale.

Factorul trigger al proliferării celulare pare a fi reprezentat de depozitele de complexe imune și activarea secundară a C; cantitatea de depozite situate subendotelial se corelează cu severitatea proliferării celulare. Citokinele joacă rol central în stimularea proliferării celulare (factorul de creștere epidermic, factorul de creștere și transformare beta, factorul de creștere derivat din trombocite).

Proliferarea și remodelarea matricei extracelulare sunt inițiate de reacțiile imune și reglate la nivel transcripțional; transcripția componentelor matricei extracelulare este stimulată de componente ale C și de factori de creștere. Modificarea homeostaziei matricei extracelulare în cadrul mecanismelor nefritogene imune poate avea mai multe consecințe: regenerarea și remodelarea matricei, îngroșarea MBG, glomeruloscleroză.

Îngroșarea MBG poate rezulta din creșterea sintezei, reducerea degradării sau alterarea distribuției componentelor sale:

- în nefrita Heymann (prototipul experimental de GN membranoasă), depozitarea subepitelială a complexelor imune duce la alterări moleculare și submoleculare ale componentelor MBG. În nefrita Heymann, celulele epiteliale glomerulare pot produce, secundar depozitelor imune și activării C, metaloproteinaze ce determină remodelarea MBG și modificarea permeabilității ei; pierderea barierei glomerulare determină secundar alterarea sintezei componentelor MBG, dar acesta nu este mecanismul primar;

- în glomeruloscleroză există o producție crescută a componentelor MBG;

- în glomerulopatia diabetică, îngroșarea capilarelor MBG este determinată de diminuarea degradării componentelor MBG.

Expansiunea mezangiului în GN mezangiale este determinată de creșterea sintezei componentelor matricei mezangiale, secundar reacției dintre Ag mezangiale și autoAc. În acest proces un rol important îl joacă factorul de creștere și transformare beta (TGF- β) care este eliberat de macrofage, trombocite sau de celulele mezangiale; TGF- β stimulează proliferarea mezangială; astfel, proliferarea mezangială poate fi privită ca parte componentă a procesului de regenerare a mezangiului, care poate fi benefic sau poate duce la glomeruloscleroză.

Glomeruloscleroza este stadiul final al mecanismelor nefritogene caracterizat de acumularea ireversibilă a matricei extracelulare sintetizate de celulele glomerulare. Leziunile imun-mediate ale glomerulului duc la activarea și/sau eliberarea unor factori de creștere care, la rândul lor, întrețin

cicluri autocrine sau paracrine care determină acumularea excesivă a matricei extracelulare și, în final, glomeruloscleroză. Examinarea la MO a unui rinichi sclerotic nu poate da informații asupra cauzei inițiale.

1.2. Reacții imune cu Ag renale „plantate”

Ag pot fi molecule exo- sau endogene care se fixează („plantează”) la nivelul capilarului glomerular sau mezangiului prin mecanisme fiziocochimice sau imune; ele leagă Ac specifici formați în circulație, cu formarea in situ a complexelor imune. Uneori, primul eveniment este fixarea Ac urmată de „plantarea” Ag. În alte cazuri, CIC se depozitează la nivel glomerular și joacă rol, ele însele, de Ag „plantate” față de care apar Ac specifici. Alteori, CI se pot forma concomitent în circulație și la nivel glomerular.

Mecanismele fixării („plantării”) Ag sau Ac. Atragerea și fixarea unui Ag/Ac la nivel glomerular se datorează sarcinii electrice, greutateii moleculare, proprietăților chimice sau unor factori imunologici.

⇒ *Interacțiunea electrică.* MBG și mezangiul au încărcătură electrică negativă datorită proteoglicanilor din lamina rara externa și a resturilor de acid sialic din cavitățile glicoproteice ale celulelor endoteliale și epiteliale așezate pe MBG. Din acest motiv, Ag încărcate electropozitiv se leagă mai ușor de MBG, determină sinteza de Ac specifici cu care formează CI in situ; inițial, CI sunt localizate în spațiul subendotelial, apoi migrează subepitelial; aspectul histologic este de GN proliferativă.

Ag anionice (cum ar fi albumină serică bovină sau ADN) se pot lega de MBG; aspectul histologic diferă în funcție de încărcătura electrică a Ag, în cazul celor anionice depozitele apărând numai subendotelial și mezangial. Legarea Ag anionice de MBG electronegativă se poate datora mai multor mecanisme:

- Ac față de un Ag anionic este cationic și se leagă primul de MBG, legarea Ag urmând ulterior (ex. Ac antiADN din LES);

- celulele inflamatorii activate pot produce o serie de mediatori care neutralizează situsurile anionice ale MBG: bazofilele activate eliberează FAP; trombocitele, neutrofilele, macrofagele activate eliberează factor 4 plachetar, beta tromboglobulină, lizozim, cathepsine.

⇒ *Interacțiunea chimică* apare datorită afinității unui anumit antigen pentru o anumită structură din componența glomerulului:

- lectinele sunt proteine care se „plantează” la nivelul MBG datorită afinității pentru resturile glucidice (glucoză și manoză) ale glicoproteinelor din componența MBG. Lectine și substanțe lectin-like se găsesc în bacterii patogene sau virusuri și infecțiile cu aceste microorganisme pot produce GN;

- ADN, în LES, are afinitate pentru materialul colagenic al MBG;

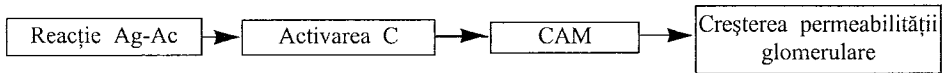
- Ag bacteriene, cum ar fi ADN bacterian, au afinitate crescută pentru fibronectina din mezangiu.

⇒ *Interacțiuni datorită greutateii moleculare (GM).* Macromoleculele sunt atrase în mezangiu datorită GM mari; formarea in situ a CI determină proliferare difuză mezangială cu posibilă evoluție către scleroză focală.

⇒ *Interacțiuni imunologice.* Factorii reumatoizi (anti-IgG) și Ac antiidiotipuri pot apărea prin activarea policlonală a celulelor B după injectarea de virusuri, bacterii sau paraziți. Acești autoAc se leagă de CI deja depozitate în rinichi și amplifică sau perpetuează leziunile inițiale.

Determinanții nefropatogenității Ag „plantate”. Aspectul morfologic al unei GN cu Ag „plantat” depinde de locul „plantării” Ag (fig. 2).

Localizare subepitelială



Localizare subendotelială/mezangială

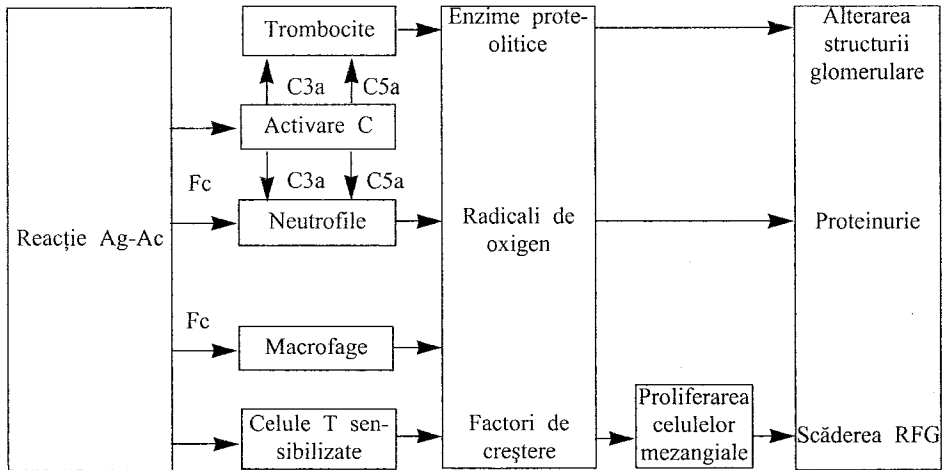


Fig. 2 - Mecanismul leziunilor glomerulare în funcție de sediul depozitării complexelor imune.

Când Ag este „plantat” exclusiv în **spațiul subepitelial**, leziunea glomerulară este complement-dependență și celular-independentă, nu există infiltrat cu neutrofile/macrofage și singura modificare histologică este ștergerea pedicelelor, deci aspect de **GN membranoasă** în stadiu precoce. Datorită lipsei sistemului fagocitar la locul de depozitare a CI și capacității scăzute de epurare a lor de către podocite, depozitele imune subepiteliale pot persista săptămâni-luni.

Când Ag este „plantat” în **spațiul subendotelial** sau **mezangiu**, reacția imună, dependență sau nu de C, se asociază cu prezența unui număr mare de celule inflamatorii (trombocite, neutrofile, macrofage, limfocite T) în glomerul, apărând aspect de **GN proliferativă**. Clearance-ul depozitelor imune de la acest nivel este rapid (ore/zile).

Când Ag este „plantat” atât subendotelial, cât și subepitelial, leziunile sunt combinate.

Răspunsul inflamator secundar reacției imune este mult amplificat în cazul preimunizării organismului la Ac respectiv; astfel se întâmplă în activarea policlonală a limfocitelor B (LES, infecții). Predispoziția genetică caracteristică fiecărui organism influențează tipul și amploarea răspunsului inflamator, deci amploarea modificărilor morfologice.

2. GN prin complexe imune circulante (CIC)

GN umane sunt produse în 50-80% din cazuri prin CIC (tabelul III). Leziunile renale sunt determinate de depozitarea la nivel glomerular a CI și nu de evenimentul inițial care a provocat formarea CI. În multe cazuri, antigenul sau antigenele sunt necunoscute și etiologia bolii nu poate fi stabilită.

TABELUL III

Boli glomerulare considerate a fi produse prin CIC

<i>Patogenie certă prin CIC</i>	<i>Patogenie posibilă prin CIC</i>
- LES;	- GN rapid progresive idiopatice;
- GN poststreptococice;	- GN membranoasă idiopatică;
- endocardita bacteriană;	- GN mezangială cu IgM;
- abcese viscerale;	- purpura Henoch-Schönlein
- șunturi atrioventriculare infectate;	
- tiroidită;	
- infecții specifice (hepatita B, C, sifilis);	
- crioglobulinemia mixtă esențială;	
- GN membranoproliferativă tip I;	
- nefropatia cu IgA	

Ag implicate în GN prin CIC pot fi **exogene** sau **endogene** (tabelul IV).

TABELUL IV

Antigenele implicate în glomerulopatiile produse prin CIC

<i>Ag exogene</i>	<i>Ag endogene</i>
<i>proteine serice străine</i> (antitoxina tetanică, globulină antilinfocitară);	<i>constituenți nucleari și citoplasmatici</i> (ADN, ARN, antigen Sm, histone);
<i>medicamente</i> (penicilină, sulfonamide, captopril, penicilamină, metale grele);	<i>Ag specifice tumorale</i> (antigen carcinoembrionic, antigen melanom-specific);
<i>alimente</i> (lapte);	<i>proteine de organ</i> (tiroglobulină, Ag tubulare renale);
<i>bacteriene</i> (E. coli, streptococ, stafilococ, pneumococ, meningococ, Salmonella, Treponema);	proteine structurale (fibronectină, colagen);
<i>virale</i> (virus hepatitic B sau C, virus Epstein-Barr, cytomegalovirus, virus varicelo-zosterian, HIV);	<i>proteine din membranele celulare</i> (antigen membranar eritocitar, receptori);

TABELUL IV (continuare)

fungice: coccidioidomicoză;

proteine serice (alfa-1 antitripsina, C1q, hormoni, imunoglobuline).

protozoare: malaria, toxoplasmoza;

helmințice: filarioza, schistosomiaza.

În cazul unui sistem imunitar eficient, majoritatea Ag exogene, după legarea cu Ac specific, sunt epurate din organism și procesul se oprește, leziunile se vindecă și apar cicatrice. Administrarea repetată a unui Ag exogen perpetuează formarea și depozitarea CI cu apariția GN cronice. În unele infecții (hepatită B, HIV), formarea Ac (prin mecanism umoral și/sau celular) poate fi ineficientă în eliminarea sursei Ag; persistența infecției determină depozitarea cronică a CI în țesuturi și leziuni cronice. În cazul Ag endogene, apariția Ac specifici (autoAc) este determinată de o dereglare a răspunsului imun; aprovizionarea continuă cu Ag determină leziuni tisulare cronice prin depozitarea continuă a CI în țesuturi.

Formarea Ac față de un anumit Ag este determinată genetic; răspunsul imunologic al gazdei influențează tipul și amploarea leziunilor. CI formate în circulație se pot depozita la diferite nivele, glomerulul fiind unul din sediile cele mai susceptibile.

Formarea complexelor imune. Sistemul imunitar are 2 componente: umorală (funcționează prin producerea de Ac specifici față de un Ag) și celulară (prezent la nivelul membranelor celulare sau liber în fluidele organismului). În ambele cazuri, unirea Ac cu Ag duce la formarea de CI. Când CI se formează în circulație, ele sunt transportate către organele cu număr mare de fagocite mononucleare (splină, ficat) unde sunt epurate. În unele cazuri, cantitatea de CIC produse depășește capacitatea de epurare a organismului. Alături, anumite proprietăți specifice CIC fac ca acestea să se stragă epurării prin fagocitoză și să persiste în circulație și apoi să se depoziteze în țesuturi unde produc leziuni.

Mărimea și compoziția CIC depind de afinitatea și virulența Ac, greutatea moleculară a Ag, structura Ag, concentrația absolută și relativă a Ag și Ac. În prezența unui Ag cu multiple situsuri antigenice și Ac cu afinitate mare și concentrații serice crescute apar CIC de mărime mare. În cazul unui exces de Ag față de Ac, se produce legarea tuturor situsurilor anticorpilor și rezultă CI simple. În cazul unor concentrații egale de Ac și Ag, mărimea CI depinde de valența Ag; în cazul unui Ag univalent se formează CI mici.

Metabolizarea CIC depinde de mărimea lor: CIC mari sunt rapid îndepărtate din circulație în câteva secunde; CIC intermediare persistă minute-ore, apoi sunt îndepărtate; CIC foarte mici persistă o perioadă mai lungă și timpul lor de dispariție poate să nu difere de al altor proteine din sânge.

Sinteza Ac începe cu prelucrarea Ag și prezentarea epitopilor selecți celulelor T; Ag este fagocitat și clivat prin proteoliză în mai multe fragmente; unele din aceste fragmente se asociază cu antigenele CMH din clasa II ale gazdei; complexul CMH II - fragment de Ag este exprimat la suprafața celulelor prezentatoare de Ag, se leagă de un receptor specific de la suprafața acestei celule și inițiază un răspuns imun epitop-specific. Acesta este răspunsul imun normal al gazdei care duce la epurarea Ag exogen. În unele cazuri, răspunsul anticorplic este dereglat, astfel că existența unei proteine endogene care are fragmente structurale identice cu ale Ag exogen duce la formarea de autoAc. Predispoziția genetică influențează clasa (IgM, IgG, IgA) și subclasa (exemplu - IgG1-4) de Ac sintetizat, afinitatea sa pentru epitopul antigenic, timpul de înjumătățire plasmatic, valența, capacitatea de a lega și activa sistemul complement.

Legarea Ag cu Ac determină formarea unei macromolecule în care se produc modificări conformaționale atât ale Ag, cât și ale Ac, cu descoperirea unor situsuri care pot activa C, se pot lega de receptori celulari sau pot interacționa cu alte proteine. Uneori, secundar modificărilor conformaționale, se descoperă noi epitopi în regiunile Fc sau Fab ale Ac față de care apar noi Ac (exemplu FR = Ac antiIgG); aceștia se leagă de Ac inițial acționând competitiv cu Ag. Această nouă legare modifică din nou capacitatea de a activa C, ca și proprietățile de clearance ale complexului imun.

Epurarea din circulație a CIC. Se face în principal de către fagocitele mononucleare din ficat, splină, ganglioni limfatici; aceste celule au la suprafață receptori specifici pentru porțiunea Fc a Ig și pentru C3; după atașare de monocite, CI sunt introduse prin endocitoză în vacuole citoplasmice, unde sunt lizate de către enzimele proteolitice lizozomale.

Alte celule (monocite, leucocite PMN, celule glomerulare) captează și catabolizează CI depozitate la nivel tisular (glomeruli, pereții vaselor, piele, articulații, seroase). Monocitele intervin activ în inițierea răspunsului inflamator; după fagocitarea CI, ele eliberează citokine, care atrag și stimulează limfocitele. Eritrocitele, având receptori pentru C, pot juca rol de transportor al CI ce conțin C către ficat și splină.

Legarea C de CI activează mononuclearele, cu eliberarea de factori chemotactici și solubilizează CI, care sunt mai ușor fagocitate de mononucleare. Deficiența C este implicată în scăderea clearance-ului CIC din LES și a persistenței lor în țesuturi.

Între formarea, depozitarea și epurarea CI există în mod normal un echilibru constant. Epurarea defectuoasă a CI din circulație sau a celor depozitate tisular reprezintă mecanismul patogenetic al GN prin CI; acest defect ar putea fi cantitativ (producerea unei cantități prea mari de CI care depășește capacitatea sistemelor de epurare) sau calitativ.

Mecanismele depozitării tisulare a CI. Depozitarea CI la nivelul filtrului capilar glomerular se datorează anumitor caracteristici:

- fluxul sanguin renal reprezintă 25% din debitul cardiac;

- celulele endoteliale prezintă fenestrații prin care proteinele pot ajunge la nivelul MBG.

Pe măsură ce se formează ultrafiltratul plasmatic fără proteine, capilarul glomerular, datorită proprietăților sale de permselectivitate, împiedică trecerea proteinelor în spațiul urinar. Continuarea ultrafiltrării în spațiul Bowman conduce la concentrarea proteinelor din lumenul capilar; această acumulare favorizează formarea de CI între Ag și Ac existenți, în circulația sistemică, la concentrații mult mai mici.

O multitudine de factori poate influența depozitarea CI la nivel glomerular (tabelul V).

TABELUL V

Factori ce influențează depozitarea CI la nivelul glomerulului

<ul style="list-style-type: none"> · <i>Factori legați de complexul imun</i> - cantitatea; - rata de formare; - mărimea; - raportul Ag/Ac; - Ag - exo- sau endogen cu replicare; <ul style="list-style-type: none"> - valența; - conținutul în acid sialic; - conținutul în polizaharide; - Ac - clasa, subclasa, afinitatea, autoanticorpi anti-idiotip; - „încărcarea” moleculară - Ag, Ac, complex; - conținutul în C. · <i>Factori renali</i> - integritatea structurală; - fluxul sanguin; - presiunea intraglomerulară; - încărcarea electrică a peretelui capilar glomerular; - receptori (Fc, C3b); - obstrucția tractului urinar. 	<ul style="list-style-type: none"> · <i>Factori sistemici</i> - sistemul monocito-macrofagic; - sistemic; - local (chemotaxie pentru PMN și macrofage). - hemodinamica; <ul style="list-style-type: none"> - presiunea arterială; - turbulența; - PG. - permeabilitatea vasculară; - steroizi; - amine vasoactive. - statusul nutrițional; <ul style="list-style-type: none"> - aport proteic; - conținutul dietei în AG. - statusul hormonal; <ul style="list-style-type: none"> - catecolamine; - DZ.
--	---

MBG are încărcătură electronegativă, respingând trecerea moleculelor încărcate electronegativ prin peretele capilarului glomerular și atrăgând pe cele electropozitive, care sunt astfel mai ușor filtrate.

Caracteristicile chimice ale unor molecule (încărcătura electrică, hidrofilia, conținutul în polizaharide, activarea după ce se leagă de alte molecule) influențează depozitarea CI în glomerul. Lectinele, cum ar fi concanavalina A, care se leagă de polizaharide, se pot lega de componente similare din structura glomerulului, ducând astfel la „plantarea” de Ag sau Ac.

Există 4 modalități prin care CI se pot depozita în peretele capilar glomerular sau în mezangiu:

- filtrarea sau sechestrarea mezangială a CI formate în circulație;
 - legarea unui Ac circulant de un Ag glomerular sau de un Ag fixat de glomerul;
 - interacțiunea dintre un Ag liber și un Ac liber când aceștia ating o concentrație locală critică;
 - reacția unui Ag și/sau Ac liber cu CI deja depozitate.
- Epurarea CI* depozitate depinde de mai mulți factori:
- legarea C de CI le solubilizează; în stările hipocomplementemice, depozitele imune persistă perioade mai lungi de timp;
 - digerarea CI de către enzime proteolitice eliberate din celulele epiteliale sau mezangiale;
 - epurarea CI prin administrarea exogenă de enzime proteolitice;
 - infiltrarea locală cu celule fagocitare contribuie la epurarea CI.

Mecanismele leziunilor renale (fig. 1). CI depozitate la nivel glomerular și care nu sunt epurate determină un răspuns inflamator. Ele fixează și activează C, cu eliberarea de factori chemotactici; aceștia produc infiltrarea cu leucocite PMN și monocite care, la rândul lor, eliberează enzime proteolitice și radicali de oxigen, care produc leziuni ale capilarului glomerular. CI au și capacitatea de a se lega de receptori specifici de la suprafața mastocitelor, cu eliberarea de amine vasoactive (exemplu - histamină) care cresc permeabilitatea vasculară. Eliberarea de factor agregant plachetar (FAP) crește, de asemenea, permeabilitatea capilară. Legarea CI de trombocite cu eliberarea de tromboplastină tisulară inițiază coagularea intraglomerulară, ceea ce alterează fluxul sanguin glomerular. Prezența CI crește sinteza unor componente ale metabolismului acidului arahidonic; eicosanoizii participă la modificările hemodinamice intraglomerulare. Interacțiunea CI cu monocitele duce la eliberarea de citokine (IL1) care stimulează proliferarea celulelor mezangiale și creșterea sintezei matricei mezangiale. În afară de eliberarea locală de factori chemotactici, activarea C duce la generarea complexului de atac membranar (CAM); CAM se fixează de suprafața celulelor, alterându-le permeabilitatea membranei și ducând la liza lor. Atașarea CAM de celulele epiteliale glomerulare este implicată în patogenia proteinuriei din GN membranoase.

Leziunile glomerulare produse prin mecanism imun scad FPR și RFG. Depozitarea CI împiedică procesul de filtrare glomerulară prin scăderea suprafeței capilare disponibile sau prin scăderea permeabilității filtrului glomerular. Lezarea MBG, cu pierderea continuității sale, alterează integritatea filtrului capilar și determină pierderea permselectivității și proteinurie. Depunerea CI poate modifica și încărcătura electrică a capilarului glomerular cu transudarea de proteine în spațiul Bowman.

GN pauciimune (ANCA pozitive). În grupul GN necrotizante asociate vasculitelor există un subtip caracterizat prin prezența în circulație de Ac anticitoplasmă neutrofilă (ANCA = *anti-neutrophil cytoplasmic antibodies*); acești Ac reacționează cu constituenți ai granulelor lizozomilor primari din

neutrofile și cu lizozomi din monocite. În funcție de pattern-ul la IF indirectă, se disting 2 tipuri de ANCA: C-ANCA și P-ANCA, dirijați împotriva proteinazei serice 3 și, respectiv, mieloperoxidazei. Patogenia bolilor ANCA (+) nu este cunoscută; leziunile sunt de tip vasculită segmentară cu necroză fibrinoidă și pot varia de la afectare pluriorganică (granulomatoză Wegener, poliangeită microscopică) la boală limitată la nivel renal. Caracteristic: lipsesc depozitele imune la nivel glomerular („nefrita pauci-imună”). Studiile experimentale sugerează că lipsa depozitelor imune s-ar datora clearance-ului rapid al CI în aceste afecțiuni.

B. IMUNITATEA CELULARĂ ÎN AFECȚIUNILE GLOMERULARE

1. Generalități

Rolul imunității celulare - ca participant independent de cea umorală - în patogenia GN a fost recent demonstrat experimental.

În numeroase cazuri de GN, în special în cele proliferative și cu evoluție rapid progresivă, s-au evidențiat, la biopsia renală, infiltrate cu limfocite T activate. Prezența lor, alături de Ig și fibrină, precum și scăderea răspunsului la tuberculină pledează pentru participarea imunității celulare la leziunile glomerulare alături de imunitatea umorală. Nu există o corelație între numărul și tipul de limfocite T din infiltratul imun și leziunile anatomopatologice, gradul alterării funcției renale, gradul proteinuriei sau prognosticul bolii; în infiltrate există atât limfocite CD4+, cât și CD8+, cu predominanța CD4+. În unele GNRP se pot evidenția limfocite T activate care prezintă receptori pentru IL-2; în aceste cazuri, celulele T se corelează cu gradul alterării funcției renale și a numărului de semilune (crescenturi).

O serie de experimente au dovedit implicarea răspunsului imun celular în patogenia GN:

- transferul de limfocite T sensibilizate de la un animal cu GN progresivă la un individ normal determină leziuni glomerulare în absența depozitelor de CI;

- într-un model pe șoareci de nefrită a serului, administrarea serului nefrotoxic după depleția de limfocite CD8+ nu mai este urmată de proteinurie, dar cantitatea de Ac prezenți în glomerul este identică cu cea a animalelor fără depleție de CD8+;

- imunizarea cu MBG efectuată la pui cu bursectomie practică neonatal (deci cu lipsa producerii de limfocite B) este urmată de apariția unei GN proliferative severe însoțite de infiltrat limfocitar, dar fără prezența de Ac antiMBG.

Dintre leucocitele prezente în infiltratul inflamator al GN, cea mai mare proporție este reprezentată de macrofage/monocite. Numărul de macrofage intraglomerulare se corelează cu gradul proteinuriei, dar nu și cu prezența depozitelor imune în glomerul. Macrofagele sunt celulele predominante ale semilunelor (crescenturilor); ele contribuie la formarea crescenturilor prin stimularea căii extrinseci a coagulării.

Atragerea macrofagelor la nivel glomerular este determinată de prezența C (care este chemotactic pentru macrofage), prezența CI (macrofagele se leagă de porțiunea Fc a Ig) sau de prezența produșilor de degradare ai fibrinei.

Rolul major în recrutarea limfocitelor T și a macrofagelor la nivel glomerular îl au moleculele de adeziune ale leucocitelor. Acestea atrag local leucocitele care aderă la endoteliu și produc transmigrarea lor prin bariera endotelială. Exprimarea moleculelor de adeziune la suprafața endoteliului este stimulată de diverși factori locali: IL-1, factorul de necroză tumorală alfa. Moleculele de adeziune cele mai frecvent implicate sunt: moleculele de adeziune intercelulară (MAIC) -1 și -2, moleculele de adeziune celulară vasculară 1 (MACV-1) și moleculele de adeziune leucocitară endotelială-1 (MALE-1 sau E-selectina). MAIC leagă: leucocitele activate prin intermediul unor liganzi specifici (LFA-1 și LFA-2 = *leucocyte function associated antigen*); celulele T, celulele B și monocitele prin molecule de adeziune leucocitare vasculare (ALV-4 = din familia integrinelor care leagă și fibronectina). MALE-1 fixează leucocite activate prin intermediul L-selectinei.

2. *Mecanismul leziunilor glomerulare induse de reacțiile imune celulare*

În reacțiile imune celulare, principalele celule implicate în producerea leziunilor tisulare sunt macrofagele. Mecanismele prin care acestea intervin sunt multiple: eliberarea de enzime proteolitice (colagenaze, elastaze), producerea de radicali de oxigen, producerea de cantități crescute de metaboliți ai acidului arahidonic (TXA₂, eicosanoizi) care determină vasoconstricție cu scăderea RFG, producerea de leucotriene C₄ și D₄ care stimulează proliferarea celulelor mezangiale. Cel mai important rol al macrofagelor constă în producerea de citokine (în special IL-1, IL-6 și factorul de necroză tumorală alfa (TNF- α). Aceste citokine, eliberate în timpul prezentării Ag celulelor T produc activarea și proliferarea celulelor T, au acțiune procoagulantă, cresc producerea de radicali liberi de oxigen, cresc permeabilitatea vasculară și stimulează expansiunea mezangială; în plus stimulează expansiunea matricii extracelulare și fibrogenza, fiind implicate în progresia sclerozei glomerulare.

Macrofagele acționează ca celule prezentatoare de Ag; ele poartă la suprafață molecule MHC din clasa I și II; în asociere cu una din aceste molecule prezintă Ag celulelor T. După ce recunosc Ag, celulele T realizează multiple efecte biologice:

- proliferază pe toate clonele și stimulează recrutarea altor leucocite, inclusiv macrofage și celule T citotoxice CD 8+;
- eliberează factori chemotactici pentru macrofage și citokine (IL-2, IL-4 și interferon-alfa) care, la rândul lor, activează macrofagele și sunt mitogenice pentru celulele T, celulele B, alte celule inflamatorii;
- produc un factor de inhibiție a migrării macrofagelor (FIM) care restrânge mișcarea macrofagelor numai la locul inflamației.

Cu excepția GN cu leziuni minime, în toate formele de GN umane s-a evidențiat un număr crescut de celule mononucleare la nivelul interstițiu-

lui renal. Modificările morfologice de la nivel interstițial se corelează cu gradul alterării funcției renale și cu prognosticul bolii. În timp ce infiltratul de la nivel glomerular este constituit predominant din macrofage, la nivel interstițial există o proporție egală de celule T și macrofage.

Există mai multe teorii care încearcă să explice apariția infiltratului interstițial în GN:

- citokinele de la nivel glomerular difuzează în sens invers, prin mezangiul, către regiunea hilului, unde induc exprimarea de molecule de adeziune la nivelul endoteliului învecinat;

- citokinele difuzează, prin spațiul Bowman, în regiunile periglomerulare;

- proteinuria însăși poate stimula producerea de către celulele epitelului tubular de factori chemotactici pentru celulele mononucleare.

C. ROLUL COAGULĂRII ÎN BOLILE GLOMERULARE ȘI VASCULARE

La nivel glomerular, prezența depozitelor de fibrină poate apărea în două contexte:

- sub formă de **trombi intravasculari** (în capilarele glomerulare și în arteriole) - în sindromul hemolitic uremic, PTT, nefrita de iradiere, eclampsie, IRA post partum, rejetul hiperacut de transplant renal;

- în asocieri cu **semilunele extracapilare** - în GNRP.

Activarea sistemului coagulării se poate face pe cale **intrinsecă** sau **extrinsecă**; activarea factorului X duce la formarea de trombină, care convertește fibrinogenul în fibrină.

Simultan cu activarea coagulării este activat și sistemul fibrinolitic care îndepărtează depozitele de fibrină; în cadrul acestui sistem, plasminogenul circulant inactiv, sub acțiunea activatorului tisular al plasminogenului și a urokinazei, este convertit în plasmină.

1. *Tipuri de leziuni renale cu depunere intravasculară de fibrină*

Reacția Schwartzman generalizată (RSg) reprezintă modelul tipic experimental de tromboză glomerulară. Reacția Schwartzman este produsă, la iepuri, prin 2 injecții i.v. de endotoxină, administrate la interval de 24 ore. După circa 4 ore de la cea de a 2-a injecție, în glomeruli apar depozite masive de fibrină care produc necroză corticală; depozitele intraglomerulare de fibrină pot fi prevenite prin administrarea de anticoagulante sau prin producerea unei hipofibrinogenemii prin administrarea de venin de șarpe, ceea ce demonstrează că tromboza glomerulară apare secundar activării sistemului coagulării. Endotoxinele pot activa coagularea prin mai multe mecanisme:

- stimularea directă a cascadei coagulării sau indirectă prin activarea complementului și a sistemului kininic;

- lezarea directă a celulelor endoteliale cu expunerea secundară a MBG, la nivelul căreia se produce agregare plachetară și a stratului subendotelial care conține factori tisulari procoagulanți (tromboplastină);

- lezarea directă a celulelor endoteliale scade exprimarea trombo-modulinei care promovează proteinele C și S care inhibă coagularea;
- stimularea sintezei la nivelul celulelor endoteliale, mezangiale și al macrofagelor de factori tisulari: factorul de necroză tumorală, IL-1, factorul agregant plachetar, multimeri largi ai factorului von Willebrand, factorul inhibitor al activatorului de plasminogen (PAI= *plasminogen activator inhibitor*).

În *sindromul hemolitic uremic* (SHU), prezența depozitelor intravasculare glomerulare de fibrină pare a fi datorată existenței în ser în concentrații crescute a PAI care are acțiune de inhibare a fibrinolizei și al cărui nivel se corelează cu evoluția bolii; PAI se poate elimina prin dializă peritoneală. În patogenia insuficienței renale din SHU sunt implicați mai mulți factori - citokine, endotoxine, neutrofile activate, Ac anticelule endoteliale, medicamente, radiații ionizante - care lezează celulele endoteliale renale, cu generarea locală de factori care promovează coagularea și inhibă fibrinoliza, ducând la tromboza capilarelor glomerulare.

În *purpura trombotică trombocitopenică*, activarea coagulării este un proces dependent de trombocite; microtrombii din PTT sunt formați în special din agregate de trombocite. Activarea coagulării este determinată fie de prezența în plasmă a unor factori agreganți plachetari (multimeri mari ai factorului von Willebrand), fie de deficiența unor inhibitori ai agregării trombocitare (prostaciclina).

2. *Depozitele de fibrină din semilune*

În nefritele experimentale prin Ac antiMBG, leziunile morfologice sunt inițial de tip GN proliferativă; după câteva zile apar balonizarea și proliferarea celulelor glomerulare, infiltrat cu neutrofile și macrofage, îngroșarea MBG, necroză focală, formarea de semilune și apariția depozitelor de fibrină între celule, de-a lungul MBG și în crescenturi. Macrofagele joacă rol central în formarea fibrinei extracapilare: produc factori tisulari procoagulanti, TNF-alfa, IL-1 și PAI.

Semilunele se formează în spațiul Bowman și constau din celule epiteliale proliferate, fibrină, material membrană bazală-like și macrofage. În patogenia lor sunt implicate macrofagele care infiltrază spațiul Bowman (unde întâlnesc plasma exsudată prin fantele MBG), cresc permeabilitatea membranei și produc liza mezangiului. În același timp, macrofagele eliberează factori procoagulanti care activează calea extrinsecă a coagulării, cu producerea de depozite de fibrină care, la rândul lor, stimulează proliferarea celulelor epiteliale din spațiul Bowman. La aceste procese participă și activitatea fibrinolitice glomerulară scăzută; tratamentul cu fibrinolitice reduce depozitele de fibrină și formarea semilunelor.

Fibrina din semilune este lizată în produși de degradare de către factori fibrinolitici eliberați din celulele glomerulare sau leucocite; produșii de degradare ai fibrinei sunt chemotactici pentru neutrofile și monocite, cresc permeabilitatea vasculară, inhibă răspunsul imun celular și au efect citotoxic pe celulele endoteliale și mezangiale; prin aceste efecte agravează leziunile

glomerulare inițiale. Fibrina joacă rol și în dezvoltarea sclerozei glomerulare: stimulează migrarea fibroblastelor, iar producția de degradare ai fibrinei stimulează eliberarea din celulele endoteliale de factori mitogeni (asemănători factorului de creștere derivat din trombocite, factorului de creștere a fibroblastelor). În final, atragerea și proliferarea fibroblastelor grăbesc procesul de scleroză.

Prezența, pe speciemenle de biopsie renală, a semilunelor și mai ales a numărului lor este de prognostic rezervat, evoluția bolii fiind rapidă (câteva luni) către IRC terminală. Proliferarea epitelială cu formarea de semilune este caracteristică GN rapid progresive primitive (GN extracapilară idiopatică) sau în cadrul bolilor sistemice (sindrom Goodpasture).

D. ROLUL CITOKINELOR, EICOSANOIZILOR ȘI FACTORILOR DE CREȘTERE ÎN LEZIUNILE GLOMERULARE

Citokinele, eicosanoizii și factorii de creștere sunt mediatori care, alături de alți factori, participă, prin mecanisme paracrine sau autocrine, la progresia leziunilor renale. Secundar leziunilor capilare, prin mecanisme hemodinamice (HTA), metabolice (DZ, hiperlipidemie), imune (GN), inflamatorii (vasculite), acești mediatori pot fi produși de leucocitele și trombocitele din circulație care sunt atrase și activate la locul leziunilor, de celulele endoteliului vascular și celulele musculare netede din pereții vaselor.

Celulele glomerulare, endoteliale, mezangiale și epiteliale sintetizează:

- **citokine:** IL-1, IL-6, IL-8, factorul de necroză tumorală (TNF- α);
- **eicosanoizi:** PGE₂, PGF₂ α , PGI₂, tromboxan (TXA₂), acid hidroxieicosatetraenoic -12(AHET-12), AHET-15, lipofuxină A4 (Lx A4);
- **factori de creștere:** factorul de creștere derivat din trombocite (PDGF), factorul bazic de creștere a fibroblastelor (bFGF), factorul de creștere și transformare beta (TGF- β), factorul de creștere insulin-like (IGF).

Efectele lor asupra celulelor glomerulare sunt:

- proliferare (mezangială, endotelială);
- sinteza matricei extracelulare (mezangiale);
- modificări de structură/contractie (mezangială, epitelială, endotelială);
- exprimarea moleculelor de adeziune (endoteliale, mezangiale);
- modulare imună (endotelială).

Cei mai importanți mediatori în patogenia GN sunt: IL-1, IL-6, TNF α , TXA₂, leucotrienele, PDGF, TGF- β .

- IL-1 joacă rol în inflamația acută; este secretată ca pro-IL-1 care este clivată de enzime de la locul inflamației (elastază, plasmină, colagenază, proteaze serice) în IL-1 matură. IL-1 produce - la nivel celular - activarea fosfolipazei A₂ și modificări în metabolismul acidului arahidonic. Pe lângă stimularea propriei sinteze, IL-1 stimulează eliberarea de la nivelul celulelor mezangiale a IL-6 și IL-8, interleukine mult mai potente.

- *IL-6* are rol major atât în inflamațiile acute cât și în cele cronice. Este sintetizată de celulele endoteliale și mezangiale ca răspuns la o varietate de agoniști: Ag, mitogene, endotoxine, IL-1, TNF- α , PDGF. IL-6 are multiple acțiuni: stimulează celulele B activate să producă IgM, IgG și IgA; crește exprimarea receptorilor pentru IL-2 de la nivelul celulelor T; produce un efect sinergic cu IL-2, IL-3 și TNF- α în stimularea proliferării celulelor țintă; induce activarea unei esteraze serice care participă la liza celulelor țintă mediată prin limfocitele citotoxice. La nivelul celulelor mezangiale există receptori pentru IL-1 și IL-6 care reglează, prin mecanism autocrin, creșterea și diferențierea acestor celule.

- *Factorul de necroză tumorală - alfa* (TNF- α), după legarea de receptorii specifici, crește exprimarea citokinelor, a moleculelor de adeziune celulară și a Ag CMH. La nivelul celulelor mezangiale induce rearanjarea și contracția citoscheletului, proliferarea celulară, sinteza de eicosanoizi, activarea de proteinkinaze, creșterea exprimării Ag CMH din clasa I și II. Induce, de asemenea, eliberarea de mediatori chemotactici pentru lipide (PAF, leucotriene B₄). TNF- α are potențial rol fibrogenic la nivel glomerular, stimulând creșterea fibroblastelor și depunerea locală de colagen.

- *Eicosanoizii* sunt lipide vasoactive ce acționează ca mediatori proinflamatori; rezultă din oxidarea acidului arahidonic pe calea ciclooxigenazei și lipooxigenazei. Cei mai implicați în leziunile glomerulare sunt TXA₂, LTB₄, LTC₄ și LTD₄. Sunt sintetizați de celulele glomerulare ca răspuns la o varietate de agoniști. Au efecte multiple:

- vasomotorii: contracția celulelor mezangiale;
- creșterea sintezei componentelor matricei extracelulare (colagen tip IV, laminină, fibronectină);

- efecte proinflamatorii: TXA₂ stimulează agregarea trombocitară și este chemotactic pentru leucocite; LTB₄ este chemotactic pentru neutrofile și eozinofile, crește exprimarea receptorilor pentru C3b și IgG, crește exprimarea moleculelor de adeziune celulară.

- *Factorul de creștere derivat din trombocite* este sintetizat de celulele endoteliale și mezangiale sub acțiunea altor factori de creștere și citokine (TNF- α , factorul de creștere și transformare beta) sau a altor agoniști (angiotensina II, endotelină, trombină, lipoproteine). Induce, la nivelul celulelor mezangiale, proliferare, contracție și stimularea producției altor citokine.

- *Factorul de creștere și transformare beta* (TGF- β) este o citokină produsă în majoritatea celulelor. Stimulează creșterea și diferențierea celulară, sinteza matricei extracelulare; are efecte proinflamatorii și imunosupresive. Este un chemoatractant potent pentru monocite/macrofage și induce exprimarea receptorilor pentru IgG în monocite; stimulează sinteza altor citokine; inhibă proliferarea limfocitelor T și B ca răspuns la stimulii mitogeni. În concentrații scăzute crește proliferarea celulelor mezangiale; în concentrații crescute le inhibă proliferarea.

Rolul citokinelor, eicosanoizilor și factorilor de creștere a fost demonstrat în majoritatea afecțiunilor glomerulare (tabelul VI).

TABELUL VI

Citokine, factori de creștere și eicosanoizi implicați în diferite boli glomerulare

Citokine și factori de creștere	Eicosanoizi
Afecțiuni prin Ac antiMBG - IL-1, TNF, TGF- β	GN prin Ac antiMBG - TXA2, PGE2, PGF2 α , EHET-12 și 15, LTB4
GN lupică - IL-1, TNF, IL-6	Nefropatii membranoase - TXA2, PGE2, LTB4
GN proliferative, ANCA(+) - IL-1, TNF, IL-6, PDGF, TGF- β	Nefrite mezangioproliferative - TXA2, EHET-1, LTB4
GN mezangioproliferative - IL-1, PDGF, TGF- β	GN experimentale prin CIC - LTB4, TxA2
Nefropatia diabetică - IL-1, TNF	Nefropatia IgA - TXA2
Nefropatia IgA - IL-6, PDGF	Nefropatia lupică - TXA2, LTB4, LTC4
Glomeruloscleroză - IL-1, TNF, PDGF	Rejetul de greafă renală - TXA2, LTB4, LTC4

Administrarea de inhibitori ai sintezei eicosanoizilor sau antagoniști ai receptorilor lor ameliorează tulburările hemodinamice produse de aceștia la nivel renal. Scăderea sintezei eicosanoizilor se poate face și printr-o dietă prelungită cu preparate marinate, dietă care conține cantități mai mari de acid eicosapentaenoic decât de acid eicosatetraenoic (arahidonic); astfel, se înlocuiește acidul arahidonic din membranele celulare cu acid eicosapentaenoic care, metabolizat pe calea ciclo- și lipooxigenazei, duce la eliberarea unor eicosanoizi (TXA3, LTB5) lipsiți de efectele vasoactive, proagregante și proinflamatorii ale celor rezultați din acid arahidonic. De asemenea, o dietă săracă în acizi grași esențiali inhibă sinteza glomerulară a eicosanoizilor vasoactivi și proinflamatori (TXA2, LTB4), datorită depleției glomerulare în macrofage imunocompetente capabile să producă acești eicosanoizi.

E. ROLUL COMPLEMENTULUI ÎN AFECȚIUNILE GLOMERULARE

Sistemul complement face parte din mecanismele de apărare ale organismului împotriva diverselor agresiuni. Activarea sa, cu rol normal protector împotriva leziunilor produse de diferiți factori (infecții, depozite de CI etc.) se poate transforma, în anumite circumstanțe, în factor agresor, medind leziunile renale.

1. Rolul renoprotector al C

Protecția împotriva infecțiilor. Complementul este componenta cheie în apărarea organismului împotriva infecțiilor. Bacteriile pot leza rinichiul fie direct (prin invazie), fie indirect prin: a) formarea de CI în circulație și depozitarea lor la nivel renal sau formarea in situ de CI ce lezează rinichiul; b) șoc septic cu hipotensiune arterială și ischemie renală consecutivă; c) CID cu tromboze intrarenale; d) precipitarea unui sindrom hemolitic uremic.

Activarea C în infecții se poate face pe cale clasică sau alternă.

Protecția împotriva leziunilor renale produse de CI. Pacienții cu deficite ale uneia sau mai multor componente ale C sunt predispuși la dez-

voltarea de boli renale prin CI. În cazul deficienței tuturor componentelor C sau a regulatorilor săi, practic riscul de a dezvolta o boală prin CI este de 100%.

Deficiența componentelor C intervine în producerea leziunilor prin CI prin 2 mecanisme: creșterea predispoziției la infecții și alterarea formării, solubilizării și clearance-ului CI.

Astfel, bolnavii cu deficiențe ale componentelor C dezvoltă cu frecvență crescută infecții cu germeni piogeni (stafilococ, streptococ); cei cu deficiențe ale componentelor implicate în porțiunea terminală a căilor de activare au risc crescut de a dezvolta infecții cu germeni din genul *Neisseria*. Infecțiile acute cu germeni piogeni, în special cele cu streptococi nefritogeni din grupul A, determină GN acute postinfecțioase prin CI; infecțiile cronice duc la GNC prin CI.

Integritatea căii clasice de activare a C previne formarea de CI insolubile; la bolnavii cu deficiențe ale C în circulație se formează CI insolubile și de dimensiuni mai mari care au patogenitate crescută, producând o activare mai intensă și prelungită a C. Activarea căii clasice inhibă precipitarea CI prin legarea CI de regiunile Fc ale Ac din CI; prezența CI împiedică interacțiunile Fc-Fc și, ca urmare, împiedică formarea de CI mari, insolubile; în plus, legarea CI de CI duce la activarea C3 convertazei și depozitarea de molecule de C3b și C4b pe Ag și Ac din CI, proces ce scade și el interacțiunea Fc-Fc, scade legătura Ag-Ac, ceea ce reduce dimensiunile CI și le crește solubilitatea.

Mecanismul prin care deficiența C produce leziuni renale prin CI nu este cunoscut, dar influențează locul de depozitare a CI formate în circulație. În GN experimentale prin CI, depleția C se însoțește de depozitarea de CI mari în spațiul subendotelial; repleția C se însoțește de o cantitate mai mică de CI depozitate în glomerul, iar depozitarea lor se face subepitelial. Este posibil ca depozitele imune subepiteliale să fie rezultatul, cel puțin parțial, al depozitelor subendoteliale; acestea se dezassemblează și trec în spațiul subepitelial, unde se reassemblează.

Activarea C interferă cu depozitarea CI formate în circulație și nu cu a celor formate in situ.

Activarea alternativă a C solubilizează agregatele insolubile de CI; aceasta protejează împotriva bolilor renale prin CI prin mobilizarea din glomerul a CI înainte ca acestea să se agrege în complexe mai mari care produc leziuni renale prin depozitare; solubilizarea se produce prin intercalarea C3b în complexul imun, ceea ce scade interacțiunea Fc-Fc și legarea Ag cu Ac. Depleția C întârzie epurarea CI din capilarele glomerulare și peritubulare.

Complementul mediază legarea CIC de eritrocite, care le transportă către macrofagele din ficat și splină. În lipsa complementului, CI, incapabile să se lege de eritrocite, vor fi atrase și depozitate în organele vulnerabile, rinichiul fiind unul din acestea.

2. Rolul agresor al C la nivel renal

Activarea C este implicată în patogenia mai multor boli imune sau nonimune:

boli imune:

- producția excesivă de CIC este implicată în LES, GN postinfecțioase;
- producția de Ac împotriva unor Ag endogene glomerulare este implicată în sindromul Goodpasture, unele forme de nefropatie membranoasă idiopatică;
- producția de Ac împotriva unor Ag „plantate” la nivel renal este implicată în GN membranoase după tratament cu săruri de aur sau captopril sau în GN experimentale (în care Ag este albumina serică bovină cationică sau concanavalina A);
- în rejetul de transplant renal.

boli nonimune:

- în proteinuria neselectivă se pierd toate componentele C, ceea ce determină contactul lor cu Ag marginii în perie tubulare și activarea C;
- expunerea la ischemie a rinichiului duce la activarea C;
- boala ateroembolică renală poate conduce la activarea sistemului C;
- creșterea producției de amoniac per nefron (compensatorie în cazul scăderii numărului de nefroni funcțional activi) poate stimula C pe cale alternă;
- HTA;
- îmbătrânirea țesuturilor, naturală sau accelerată din cadrul DZ de lungă durată, se asociază cu depozite de C5b-9 în ariile de scleroză din glomerul, interstițiu sau arteriolele renale.

3. Mecanismele prin care activarea C produce leziuni renale

Mecanismul și tipul leziunilor renale pot varia în funcție de locul de depozitare al CI și deci de sediul primar al activării C în glomerul (spațiul subendotelial sau subepitelial).

Complexele imune formate în spațiul subepitelial au capacitate mai mică de a induce infiltrare cu leucocite circulante în glomerul decât cele formate în spațiul subendotelial, mezangiu sau MBG; aceasta se datorează faptului că C5a generat de activarea C are un chemotactism mai mare pentru leucocitele PMN și monocite atunci când activarea C are loc în spațiul subendotelial sau mezangiu.

4. Dozarea componentelor C

Este folosită pentru diagnosticul sau evaluarea prognosticului bolilor prin CI. **CH50** este indicator global al activării clasice a C (de la C1 la C8) și poate fi folosit pentru monitorizarea modificărilor C. **C3** și **C4** se modifică în paralel în activarea clasică; în activarea alternă, C4 este normal și C3 este scăzut.

Bolile imune care evoluează cu hipocomplementemie și pattern-ul acesteia sunt sintetizate în tabelul VII.

TABELUL VII

Glomerulopatiile ce evoluează cu hipocomplementemie

<i>Boala</i>	<i>Pattern-ul hipocomplementemiei</i>
- LES	C3 și C4 scăzute proporțional
- GNMP tip I	C3 scăzut mai mult decât C4 (datorită C3 nephritic-factor)
- Crioglobulinemia	
- tip I, III	C3 și C4 scăzute proporțional
- tip II	C4 scăzut mai mult decât C3
- GN din infecții cronice (ex. endocardită)	C3 și C4 scăzute proporțional
- GN postinfecțioase (ex. GN poststreptococică)	C3 scăzut mai mult decât C4
- Altele: vasculite, LES indus medicamentos, hipersensibilitate la medicamente, neoplazii tratate cu chimioterapice cu formarea de CI, boli tiroidiene asociate cu GN, by pass jejunoileal cu vasculită, boli limfoproliferative cu limf. B și cu formare de CI	C3 și C4 scăzute proporțional

Glomerulonefritele produse prin mecanisme imune și care evoluează cu hipocomplementemie trebuie diferențiate de boli sau condiții nonimune care pot produce hipocomplementemie:

- boala ateroembolică: scad C3 ± C4; hipocomplementemia este tranzitorie, apărând numai în timpul embolizării active;
- septicemia severă cu șoc septic (scad C3, C4);
- sindromul hemolitic uremic (scade C3 ± C4);
- pancreatita acută: scad C3 și C4; hipocomplementemia dispare în câteva zile;
- malnutriția severă: scad C3, C1q; C4 este normal;
- boli hepatice severe: scad C3, C4; C1q este normal;
- deficiența congenitală de C4: C3 este normal; apare cu frecvență crescută în LES.

De subliniat că un pacient cu o boală imună prin CI în perioada de activitate poate dezvolta una din afecțiunile renale sau extrarenale non-imune care evoluează cu hipocomplementemie; recunoașterea lor este esențială pentru decizia terapeutică.

Nu toate afecțiunile mediate prin CI se însoțesc de hipocomplementemie; în acest grup sunt incluse: GN membranoasă, purpura Henoch-Schönlein, nefropatia cu IgA, sindromul Goodpasture, granulomatoza Wegener, GN imunotactoidă, glomerulopatia C1q. Absența hipocomplementemiei în aceste boli se datorează numărului mai mic de Ac implicați în procesul patogenic.

Unele stări fiziologice (sarcină) sau patologice (infecții, boli inflamatorii cronice - poliartrita reumatoidă, vasculite) se însoțesc de creșterea

nivelului seric al C; coexistența lor cu o boală activă prin CI poate contracara scăderea C de cauză imună și îngreunează diagnosticul. Ex.: un C seric normal la o gravidă cu LES este indicator de boală activă.

III. IMUNOPATOLOGIA BOLILOR TUBULOINTERSTIȚIALE

O serie de nefropatii tubulointerstițiale (NTI), precum și afectarea interstițială din unele GN sunt produse prin mecanisme imune, celulare sau umorale (tabelul VIII).

TABELUL VIII

Principalele afecțiuni tubulointerstițiale produse prin mecanisme imune

<i>Mecanism imun celular</i>	<i>Mecanism imun umoral</i>
<ul style="list-style-type: none"> - NTI primitive; - NTI induse de medicamente (β-lactamine, AINS, sulfamide); - NTI infecțioase; - boala chistică a medularei; - PNC obstructivă; - hidronefroză; - NTI idiopatice; - Rejet de transplant renal; - GN progresive. 	<ul style="list-style-type: none"> - Prin Ac antiMBT: <ul style="list-style-type: none"> - transplant renal; - NTI induse de medicamente (meticină, fenitoin); - boli primitive ale MBT; - boli primitive ale MBG. - Prin complexe imune: <ul style="list-style-type: none"> - LES; - sindrom Sjögren; - crioglobulinemia mixtă esențială; - NTI idiopatică; - GN progresive.

Procesul imun care conduce la leziuni tubulointerstițiale poate fi împărțit în 3 etape distincte:

- exprimarea, prelucrarea și prezentarea Ag și răspunsul, genetic determinat, al organismului la aceste Ag (inducția răspunsului imun);
- modulare cantitativă/calitativă a răspunsului imun, odată inițiat prin activarea celulelor T, a citokinelor derivate din ele sau prin Ac antiidiopatici;
- căile efectorii de producere a leziunilor tubulointerstițiale.

1. *Inducția răspunsului imun*

Ag țintă la nivel tubulointerstițial pot fi Ag native: componente ale MBT, Ag din marginea în perie a tubului contort proximal (TCP), proteina Tamm-Horsfall din TCP sau Ag nonnative, solubile, atrase și "plantele" la nivel tubulointerstițial. Pentru a induce un răspuns imun, sunt necesare anumite condiții:

- susceptibilitatea, genetic determinată, diferită de la un organism la altul, de a exprima Ag;
- Ag trebuie să fie imunologic vizibil limfocitelor circulante; acest lucru necesită ca el să nu fie sechestrat în zone imunologic privilegiate. Atât

timp cât Ag sunt sechestrate în aceste zone, ele sunt tolerate de organism; lezarea țesuturilor, cu "descoperirea" acestor zone, duce la vizualizarea Ag și apariția răspunsului imun;

- epitopul țintă al Ag trebuie să fie exprimat împreună cu determinanții complexului major de histocompatibilitate (CMH clasa II pentru prezentarea Ag celulelor T CD4+ și clasa I pentru prezentarea celulelor T CD8+). În acest proces sunt implicate citokinele care stimulează exprimarea moleculelor CMH la suprafața celulelor tubulare.

2. *Imunitatea umorală*

Ac produc lezarea celulelor tubulare renale fie prin efect toxic direct, fie prin formarea de CI; în bolile tubulointerstițiale, depozitele de Ac sau CI se asociază cu infiltrat interstițial cu monocite. Ag care pot determina un răspuns imun umoral pot fi componente ale MBT, produse ale celulelor tubulare renale, Ag de suprafață, alte Ag solubile.

Cea mai studiată reacție imună umorală este cea prin Ac antiMBT. Anticorpul de tip IgG se formează în circulație și se depun linear la nivelul MBT; activează, pe cale alternativă, C (în depozitele imune există și C3) care, prin efectele sale chemotactice, duce la apariția infiltratului interstițial cu PMN, mononucleare, celule gigante și C3. Prezența celulelor mononucleare demonstrează că Ac antiMBT se pot comporta ca o verigă de legătură între răspunsul imun umoral și cel celular, prin reacții imune citotoxice Ac-mediate.

Concentrația de amoniac din interstițiu, care este crescută în bolile renale cronice, poate, de asemenea, activa C; activarea amoniac-indusă a C este unul din mecanismele care întrețin inflamația interstițială în IRC.

Ag implicat în nefropatiile interstițiale umane prin Ac antiMBT este 3M-1; a fost demonstrat în nefropatiile interstițiale medicamentoase (metilcilină). După transplant renal, s-a demonstrat prezența depozitelor de Ac antiMBT; aceste depozite reflectă exprimarea polimorfă a Ag umane tubulointerstițiale, dar nu sunt importante pentru funcționalitatea grefei.

Mai frecvent decât NI prin mecanism primar umoral, în patologia umană apar nefrite interstițiale mediate prin CI ca un fenomen de acompaniament al glomerulopatiilor cu patogenie prin CIC (din LES, sindrom Sjögren, crioglobulinemie mixtă, vasculite); în aceste afecțiuni, la nivel interstițial, apar depozite de CI și C, infiltrat cu mononucleare și, obligatoriu, depozite imune la nivel glomerular. Mai multe mecanisme par a fi implicate:

- saturarea sediilor glomerulare cu CI urmată de depozitarea acestora la nivel tubulointerstițial;
- reactivitate încrucișată între epitopii Ag glomerulare și interstițiale;
- inducerea unei stări de autoimunitate generalizată în care apar răspunsuri imune la multiple Ag ale selfului.

3. *Imunitatea celulară*

În modelele experimentale, rolul limfocitelor T a fost studiat în afecțiunile prin Ac antiMBT. Ag țintă din MBT, 3M-1, produs de celulele

epiteliului TCP, determină activarea celulelor T helper specifice CD4+ (*Th*). Aceste celule nu sunt direct nefritogene; ele sunt răspunzătoare atât de răspunsul imun umoral (Ac antiMBT), cât și de stimularea diferențierii și proliferării celulelor T efectoare antigen-specifice CD8+ (*Te*). Celulele *Te* mediază leziunile renale fie prin efect citotoxic direct, fie în cadrul unui răspuns de hipersensibilitate, prin recrutarea de macrofage și fibroblaste activate. Influența celulelor *Th* asupra diferențierii celulelor *Te* este mediată de o proteină antigen-specifică derivată din celulele *Th* numită *ThF*; aceasta leagă Ag (3M-1) și este recunoscută atât de Ac antiCMH clasa II, cât și de Ac antireceptor celulă T; *ThF* reprimă transcripția și secreția colagenului tip IV din membranele bazale ale epiteliului tubular, fiind răspunzătoare de atrofia tubulară și fibroza interstițială apărute în evoluția nefropatiilor tubulointerstițiale.

Cele 2 clone de celule *Te*, cu efect citotoxic și cu răspuns de tip hipersensibilitate întârziată, determină leziuni diferite:

- leziunile determinate prin hipersensibilitate întârziată se caracterizează prin infiltrat inflamator cu mononucleare și rare focare de dilatație tubulară;

- leziunile citotoxice sunt mai difuze și constau în dilatație și atrofie tubulară, fără infiltrat inflamator.

Aceste diferențe sunt determinate de tipul de citokine derivate din celulele *Te*. În hipersensibilitatea întârziată, interacțiunea celulelor *Te* cu parenchimul renal duce la eliberarea de citokine proinflamatorii care activează macrofagele și recrutează alte celule inflamatorii la nivelul leziunilor. Pe de altă parte, eliberarea de proteine citolitice ca perforina sau esteraze serice de către celulele *Te* citotoxice induce agresiune celulară tubulară directă.

Imunitatea celulară este mecanismul patogenic principal al majorității nefropatiilor tubulointerstițiale acute sau cronice la oameni; Ag exogene sau endogene nonrenale "plantate" sau atrase în interstițiu sau Ag native renale servesc ca țintă.

În unele NTIC, imunitatea celulară este un factor adițional mecanismului patogenic principal. Spre exemplu, în NTIC infecțioase, alături de componenta infecțioasă, la inflamația și fibroza tubulointerstițială participă și mecanisme imune celulare; prezența germenilor atrage și activează limfocitele T care pot fi găsite în infiltratul inflamator. Citokinele cu rol în patogenia imună a NTIC infecțioase sunt IL-1, IL-6, TNF-alfa, factorul de stimulare al creșterii granulocitare, factorul stimulator al coloniilor granulocite-monocite.

BIBLIOGRAFIE SELECTIVĂ

- BRENNER B. M., RECTOR F. C. JR - The Kidney, ed. 5, W.B. Saunders, Philadelphia, 1996.
- CIOCĂLTEU A. - Nefrologie, Infomedica, 1997, București.
- COUSER W. G. - Pathogenesis of glomerulonephritis. *Kidney Int.*, 44, 1993.

- DAVISON A. M., CAMERON J. S., GRUNFELD J. P., KERR D. N. S., RITZ E., WINEARLS C. G. - Oxford Textbook of Clinical Nephrology, Oxford University Press, 1998.
- EDELMAN C. M. - Pediatric Kidney Disease, ed. 2, Little, Brown and Co., Boston, Toronto, London, 1992.
- FALK R. J. - ANCA-associated renal disease. *Kidney Int.*, 38, 1990.
- GALLINS J. I., GOLDSTEIN I. M., SNYDERMAN R. - Inflammation: Basic Principles and Clinical Correlates. Raven Press, New York, 1992.
- GLUHOVSCHI GH., GEORGESCU L., BARBU N. - Imunopatologia bolilor renale, Editura Academiei Române, București, 1988.
- GREENBERG A. - Primer on Kidney Diseases, National Kidney Foundation, Academic Press, San Diego, 1998.
- JACOBSON H.R., STRIKER G. E., KLAHR S. - The Principles and Practice of Nephrology, Mosby-Year Book, 1995.
- KAPLAN B. S., TROMPETER R. S., MOAKE J. L. - Hemolytic Uremic Syndrome and Thrombotic Thrombocytopenic Purpura, Marcel Dekker, New York, 1992.
- MASSRY S., GLASSOCK R. - Textbook of Nephrology, Williams & Wilkins, 1995.
- ROSS G. D. - Immunobiology of the Complement System, Harcourt Brace Jovanovich, Boston, 1986.
- ROVIN B. H., SCHREINER G. F. - Cell-mediated immunity in glomerular disease. *Annu., Rev., Med.*, 42, 1991.
- STITES D. P., TERR A., PARSLow T. G. - Basic and Clinical Immunology, ed. 8, 1994.
- WILSON C. B. - Immunologic aspects of renal diseases. *JAMA*, 268, 1992.

CAPITOLUL II

BOLILE GLOMERULARE

Prof. Dr. I. MATEI

Generalități: Definiție, etapele diagnosticului	38	e) proteinuriile de cauză prerenală	57
Glomerulonefrită, glomerulopatie	38	f) proteinuria posturală	58
Etape: clinică, etiologică, patogenică, morfologică, terapeutică	39	4 - selectivitatea proteinuriei glomerulare	58
Clasificarea nefropatiilor glomerulare (NG)	40	5 - semnificația microproteinuriei	59
A. Clasificarea NG după evoluție	40	a. microalbuminuria	59
acută	40	b. microglobulinuria	60
subacută	40	Hematuria	61
cronică	40	Cilindruria	63
B. Clasificarea etiologică	41	Leucocituria	63
C. Clasificarea morfologică	41	II. Componenta funcțională a sindromului nefritic	64
D. Clasificarea patogenică	45	- scăderea ratei filtrării glomerulare (GFR).....	64
Tabloul clinic al nefropatiilor glomerulare	45	III. Componentele clinice ale sindromului nefritic glomerular: HTA, edemul, congestia circulatorie	65
Diagnosticul glomerulonefritelor	51	B. Tipuri evolutive de glomerulonefrită.....	67
A. Sindromul nefritic	52	I. Glomerulonefritele acute...	69
I. Componentele urinare ale sindromului nefritic	53	Caracterele clinice generale	69
Proteinuria	53	Etiologia glomerulonefritelor acute	70
1 - diagnosticul pozitiv al proteinuriei clinice	54	a asocieri clinice cu valoare pentru diagnosticul etiologic al GNA	72
2 - aprecierea cantitativă a proteinuriei	55	b relația temporară dintre debutul bolii infecțioase cauzale și debutul SN acut	73
3 - proteinuriile patologice	55		
a) proteinuria glomerulară	55		
b) proteinuria tubulară	56		
c) proteinuriile mixte	57		
d) proteinuriile tranzitorii	57		

c. valorile complemen- tului seric și durata scăderii complementu- lui seric	73	Etiologia și diagnosticul etiologic al glomerulone- fritelor rapid progresive (subacute	93
d. explorările paraclini- ce specifice	74	- postinfecțioase	93
Tipuri histologice de glo- merulonefrită acută	75	- toxic-alergice	93
Patogenia și diagnosticul patogenic al glomerulone- fritelor acute	76	- în cursul unor boli sistemice	93
- mecanisme patogenice	76	- sindromul și boala Goodpasture	95
- diagnostic patogenic	77	- glomerulonefrita rap- pid progresivă idiopa- tică	98
Metode serologice ...	77	- glomerulonefrite cro- nice	99
Informații oferite de biop- sia renală pentru diagnos- ticul patogenic	78	Tipuri histologice de GNRP	100
Diagnosticul coagulării in- traglomerulare	78	- idiopatice	100
Diagnosticul diferențial al glomerulonefritelor acute	79	- postinfecțioase	100
Forme particulare etiolo- gice de glomerulonefrită acută	82	- boli sistemice tip I, II, III	100
Glomerulonefrita difuză acută poststreptococică	82	Diagnosticul patogenic al GN subacute	101
Etiopatogenie	82	Diagnosticul diferențial...	102
Diagnosticul etio- logic	83	Tratament	103
Diagnosticul poziti- v și diferențial	84	Prognostic	104
Prognosticul	84	III. Glomerulonefritele cronice	104
Glomerulonefrita acută din endocardita bacte- riană	85	Caractere generale	104
Alte glomerulonefrite acute postinfecțioase..	86	Tablou clinic	104
Glomerulonefrite difu- ze acute neinfecțioase	87	Istoria naturală.....	105
Glomerulonefrite acute focale și segmentare..	87	Monitorizarea funcției renale	106
Tratamentul glomerulone- fritelor acute	88	Prognosticul	108
Profilaxia glomerulone- fritelor acute	89	Etiologia și diagnosticul etiologic al nefropatiilor glomerulare cronice	108
Tratamentul igienodi- etetic	89	Diagnosticul etiologic	108
Tratamentul antiinfec- țios	89	A. Boli sistemice	109
Tratamentul patogenic	89	B. Excluderea glome- rulonefritelor cronice de origine chimică....	109
Tratamentul congestiei circulatorii	90	C. Diagnosticul de glo- merulonefrită cronică postinfecțioasă	110
Insuficiența renală acută	90	D. Excluderea bolilor glomerulare primitive ereditare	110
II. Glomerulonefritele subacute	90	E. Glomerulonefritele cronice idiopatice ...	110
Definiție. Clasificare	90	Corelații clinico-histologice	111
Tabloul clinic	92	Tipuri histologice.....	111
		Corelații clinico-histo- logice	111
		Diagnosticul histologic al NG cr.	112

Tipuri particulare de glomerulonefrită sau glomerulopatie cronică.....	112	A Glomerulopatia sau glomerulonefrita membranoasă	125
I. Glomerulonefritele cronice proliferative	112	Definiție	125
A. Glomerulonefritele cronice proliferative mezangiale, focale sau difuze	113	Modificări histologice	125
A1. Glomerulonefrita cronică idiopatică, proliferativă.....	113	Tablou clinic.....	126
Tablou clinic.....	114	Evoluție, complicații... ..	126
Modificări serologice..	114	Etiologie. Patogenie	126
Diagnostic pozitiv	114	Tratament	127
Diagnostic diferențial..	114	B. Glomeruloscleroza focală și segmentară	128
1. Boliile care produc hematurie izolată..	114	Definiție	128
2. Boli cu afectare extrarenală și cu alură sistemică	115	Tablou clinic.....	128
Purpura HS	115	Modificări histologice	128
3. Hematuria benignă familială și sindromul Alport..	116	Etiopatogenie	128
Patogenia nefropatiei IgA	116	Evoluție. Prognostic	129
Tratamentul glomerulonefritei Berger	118	Tratament	129
A2. Glomerulonefrita cronică idiopatică proliferativă mezangială, cu depozite mezangiale de IgM	118	C. Glomerulopatia cu leziuni minime	129
A3. Glomerulonefrita cronică idiopatică proliferativă mezangială, cu depozite mezangiale de IgA și IgG	119	Definiție	129
B. Glomerulonefritele cronice idiopatice membrano-proliferative (mezangio-capilare)	119	Modificări histologice	130
Tablou clinic.....	120	Tablou clinic.....	130
Etiologie	121	Etiopatogenie	130
Patogenie	122	Evoluție. Prognostic	131
Diagnosticul diferențial		Diagnostic diferențial	131
Tratamentul glomerulonefritei mezangio-capilare primitive idiopatice	123	Tratament.....	131
C. Glomerulonefritele cronice proliferative difuze idiopatice	124	D. Glomerulopatiile fibrilare	133
D. Glomerulonefritele cronice nespecifice	124	Modificări histologice	133
Etiopatogenie	124	Etiopatogenie	133
Tablou clinic.....	124	Tablou clinic.....	133
Evoluție	125	E. Glomerulopatiile ereditare	134
Tratament.....	125	Sindromul Alport (glomerulopatia sau nefrita cronică ereditară).....	134
II. Nefropatii glomerulare cu leziuni neproliferative	125	Tablou clinic.....	134
		Forme clinice.....	135
		Modificări histologice	135
		Diagnostic	135
		Anomalii moleculare și genetice	135
		Tratament.....	136
		Boala Fabry (angiokeratoma corporis difuzum)..	137
		Etiopatogenie	137
		Modificări histologice	137
		Tablou clinic	137
		Tratament	137
		Alte nefropatii glomerulare ereditare cu hiperlipoproteinemie	137
		Principii de tratament în bolile glomerulare cronice	137
		Tratament patogenic ..	138
		Mijloace de tratament nespecifice.....	138
		Principiile tratamentului dietetic	140
		Bibliografie selectivă	140

GENERALITĂȚI: DEFINIȚII, ETAPELE DIAGNOSTICULUI

Glomerulopatiile sunt nefropatii bilaterale care afectează primitiv și predominant glomerulii. Afectarea tubulo-interstițială poate fi prezentă în tabloul acestor boli, dar demonstrarea acestei afectări nu este nici definitorie și nici necesară pentru diagnosticul unei glomerulopatii.

Termenul de glomerulopatie se folosește în practica clinică cu două înțelesuri:

1. În sensul cel mai larg, termenul "glomerulopatie" desemnează *orice boală glomerulară*. El se folosește ca titlu de capitol care înglobează atât *glomerulonefritele*, cât și alte *nefropatii glomerulare*, care au manifestări clinice, leziuni histologice, mecanisme patogenice și etiologii variate. Toate aceste boli au un caracter comun: afectarea primitivă și predominantă a glomerulilor.

Folosirea termenului de glomerulopatie cu acest înțeles, nu constituie decât o etapă incipientă a diagnosticului și nu aduce nici o precizare utilă pentru tratament.

2. Sunt situații când se poate folosi termenul de glomerulopatie cu o semnificație mai precisă și anume când este vorba de *boli glomerulare care nu sunt glomerulonefrite*. De exemplu: glomerulopatia din diabetul zaharat, amiloidoză sau din eclampsie. Utilizarea termenului de glomerulopatie cu acest înțeles are valoare diagnostică și terapeutică.

În cele ce urmează se vor defini cele 2 tipuri principale de boli care afectează predominant glomerulii.

A. *Glomerulonefritele* sunt glomerulopatii care se caracterizează prin:

a) tablou clinic dominat de *sindromul nefritic glomerular* asociat sau nu cu un *sindrom nefrotic*; în unele cazuri glomerulonefritele se traduc clinic numai printr-o modificare urinară izolată (hematurie sau proteinurie);

b) modificări histologice glomerulare de tip inflamator acut sau cronic, exsudativ și/sau proliferativ;

c) material electronodens sau/și vizibil în imunofluorescență (imunoglobuline, fracțiuni ale complementului) depus în pereții capilarelor glomerulare și/sau mezangium. Aceste depozite sugerează de cele mai multe ori o patogenie imună.

B. *Glomerulopatia* este o boală glomerulară care se caracterizează prin:

a) tablou clinic de *sindrom nefrotic pur* sau *proteinurie izolată*;

b) *modificări histologice neinflamatorii*: leziuni minime glomerulare (ca în nefroza lipoidică), depunerea în glomeruli de material *neimun* cu o compoziție chimică și afinități tinctoriale variate: material eosinofil în glomerulopatia diabetică sau în amiloidoză, depozite lipidice în glomerulopatia din boala Fabry sau fibrinoase în glomerulopatia din eclampsie;

c) unele circumstanțe etiologice bine precizate: glomerulopatii asociate unor boli neoplazice, metabolice sau ereditare.

Nu este necesară prezența simultană a celor 3 caractere enumerate mai sus pentru a utiliza termenul de glomerulopatie. Cel mai bine se corelează cu *absența glomerulonefritei*, prezența sindromului nefrotic pur și a

modificărilor histologice neinflamatorii. Utilizarea termenului de glomerulopatie numai în legătură cu o anumită etiologie este frecventă în practică, mai ales pentru cauzele enumerate la punctul c. Este posibil ca o glomerulopatie definită numai printr-un criteriu etiologic să fie de fapt o glomerulonefrită, dacă se ia în considerare și criteriul histologic. Exemplu, așa-zisele glomerulopatii din bolile de collagen sau cele produse de unele metale grele sau medicamente. Având în vedere aceste limite este bine ca utilizarea termenului "glomerulopatie" să se facă după parcurgerea a două trepte în raționamentul diagnosticului:

a) Excluderea diagnosticului de glomerulonefrită (operație de multe ori dificilă).

b) Afirmarea diagnosticului de glomerulopatie în prezența a cel puțin 2 criterii din cele 3 (a+c sau a+b).

Etapele de diagnostic. Diagnosticul unei glomerulonefrite sau al unei glomerulopatii parcurge următoarele etape:

Etapa clinică constă în identificarea unor sindroame caracteristice (sindromul nefritic sau sindromul nefrotic, hematuria sau proteinuria izolate, sindromul de insuficiență renală) și formularea, dacă este posibil, a unui diagnostic de boală pornind de la aceste sindroame.

Etapa etiologică necesită identificarea factorilor etiologici care corespund cel mai bine sindroamelor sau bolii bănuite (factori infecțioși, toxic-alergici, boli sistemice, boli ereditare etc.).

Etapa diagnosticului patogenic cuprinde o serie de explorări paraclinice care definesc mecanismele patogenice implicate în producerea diverselor nefropatii glomerulare (teste imunologice și de explorare a coagulării intraglomerulare, teste metabolice, metode de evidențiere a defectelor ereditare etc.).

Etapa morfologică constă în studiul, cu ajutorul microscopului optic, electronic și în imunofluorescență a biopsiei renale. Cele mai importante indicații ale biopsiei renale, ca etapă de diagnostic a afectării glomerulare, sunt: sindromul nefrotic cronic, proteinuria izolată permanentă, hematuria recidivantă de cauză necunoscută și insuficiența renală acută prelungită.

Etapa morfologică de diagnostic nu este necesară pentru toate glomerulonefritele și/sau glomerulopatiile cunoscute.

Etapa terapeutică a diagnosticului urmează după parcurgerea primelor 3 sau 4 etape amintite mai sus.

În cazul multor nefropatii glomerulare (glomerulonefrite acute postinfecțioase sau sindroame nefrotice pure) se poate formula un diagnostic evident rezonabil după parcurgerea primelor 3 etape (clinică, etiologică și patogenică). În aceste cazuri se indică tratamentul cel mai potrivit acestui diagnostic. Efectele favorabile ale acestui tratament, care se traduc prin vindecare sau inducerea unei remisiuni complete, constituie o probă diagnostică care exclude sau amână, cel puțin, biopsia renală.

Insuccesul terapeutic indică de obicei un diagnostic incorect și impune etapa morfologică de diagnostic.

Tabloul clinic al nefropatiilor glomerulare cuprinde câteva sin-

droame renale (sindromul nefritic glomerular, sindromul nefrotic, modificările urinare izolate, sindromul de insuficiență renală acută și cronică, sindromul hipertensiv).

Dintre acestea, sindromul nefritic glomerular și sindromul nefrotic se corelează cel mai bine cu leziunile de glomerulonefrită sau glomerulopatie. Celelalte sindroame renale aparțin frecvent și simptomatologiei altor nefropatii tubulointerstițiale sau vasculare.

CLASIFICAREA NEFROPATIILOR GLOMERULARE (NG)

Clasificarea nefropatiilor glomerulare se face după criteriile evolutive, etiologice, histologice și patogenice. Operația de clasificare se face practic simultan cu etapele de diagnostic pozitiv.

A. CLASIFICAREA NG DUPĂ EVOLUȚIE

Această clasificare este folosită curent în practica clinică și se aplică mai ales pentru tipul glomerulonefritic de NG, deoarece se corelează cu evoluția, prognosticul și, mai ales, cu leziunile proliferative care domină histologia glomerulonefritelor.

După criteriul evolutiv glomerulonefritele se împart în acute, sub-acute (rapid progresive) și cronice.

1. *Glomerulonefrita acută* are debut recent și de obicei se vindecă maxim într-un an, spontan sau în urma tratării cauzei, fiind, din punct de vedere evolutiv, o boală cu leziuni reversibile.

Tabloul clinic este dominat de sindromul nefritic acut, iar histologic, de proliferare endocapilară și exsudat glomerular.

2. *Glomerulonefrita subacută (rapid progresivă)* are debut recent și evoluție severă; ea duce la moartea bolnavului în 2 ani de la debut, în lipsa tratamentului. Se definește prin asocierea clinică a sindromului de insuficiență renală rapid progresivă la sindromul nefritic și prin prezența histologică a proliferării glomerulare extracapilare.

3. *Glomerulonefrita cronică* are un debut insidios sau aparent recent și o evoluție mai lungă de 2 ani. Se caracterizează prin leziuni glomerulare persistente sau progresive, cu pierdere cronică de nefroni; aceste leziuni ca și diminuarea ratei filtrării glomerulare (GFR) pot fi agravate în timp prin factori nespecifici hemodinamici (sistemici și glomerulari) și prin hiperfiltrare glomerulară. Insuficiența renală cronică definește practic funcțional acest tip evolutiv de glomerulonefrită, celelalte manifestări clinice ca și modificările histologice fiind variate.

Momentul cronicizării unei glomerulonefrite acute sau al transformării unei glomerulonefrite acute sau cronice în glomerulonefrită rapid progresivă este uneori greu de identificat. De aceea clasificarea evolutivă are o mare utilitate clinică, cu condiția ca medicul să nu ignore indicațiile biopsiei renale pentru fiecare tip evolutiv și să nu întârzie efectuarea acestei explorări.

B. CLASIFICAREA ETIOLOGICĂ

Se aplică tuturor tipurilor de NG. Astfel, în funcție de cunoașterea etiologiei, acestea se împart în 2 categorii:

1. *NG idiopatice sau primitive* sunt NG cu etiologie necunoscută. Termenul "primitiv" se folosește uneori cu un înțeles mai limitat, indicând o NG din etiologia căreia lipsesc bolile sistemice sau ereditare. Deoarece această utilizare produce confuzii semnificația cuvântului "primitiv" trebuie să fie aceeași cu a cuvântului "idiopatic".

2. *NG secundare* sunt NG a căror cauză este cunoscută. Cauza poate fi de natură infecțioasă, toxică, alergică, o boală sistemică reumatismală sau neoplazică, o boală metabolică sau ereditară etc.

C. CLASIFICAREA MORFOLOGICĂ

Clasificarea morfologică folosește 3 criterii histologice: dispunerea intrarenală, intraglomerulară și tipul leziunilor.

a) După topografia intrarenală, leziunile glomerulare pot fi difuze sau focale. În practică se folosesc următorii termeni:

- *Glomerulonefrită difuză*, când sunt afectați >50% din glomeruli și
- *Glomerulonefrită focală*, când sunt afectați <50% din glomeruli.

b) După topografia intraglomerulară leziunile pot fi *segmentare* sau *globale*. Leziunile segmentare sunt limitate la unele structuri (zone) glomerulare ("glomerulonefrită mezangială" sau poliangeită microscopică cu "necroză segmentară glomerulară"). Termenul de glomerulonefrită segmentară poate fi asociat la același bolnav cu diagnosticul histologic de glomerulonefrită focală sau difuză. Leziunile globale afectează întregul glomerul. Termenul de leziune glomerulară globală este rar folosit în formularea diagnosticului clinic. Este preferată utilizarea sintagmei "glomerulonefrită difuză" implicând afectarea globală a unui număr mare (>50%) de glomeruli.

c) Tipul leziunilor se stabilește cu ajutorul a 3 mijloace de explorare microscopică: optic, în imunofluorescență și electronic. Deși la baza clasificării histologice a NG stă aspectul descris cu microscopul optic, pentru a avea un diagnostic cât mai corect este necesară explorarea secțiunilor, atât cu microscopul optic cât și în imunofluorescență; microscopia electronică este și ea indispensabilă pentru diagnosticul exact al unor glomerulopatii (glomerulonefrite mezangiocapilare, glomerulonefrită ereditară, leziunile "minime glomerulare", "glomerulopatiile fibrilare").

În tabelele I, II, III este sintetizată clasificarea NG în funcție de aspectul histologic).

În aceste tabele sunt înregistrate cele 3 mari categorii histologice de NG: NG cu leziuni proliferative sau glomerulonefritele (tabelul I), NG cu leziuni neproliferative sau glomerulopatiile (tabelul II) și leziuni glomerulare secundare bolilor vasculare neinflamatorii și inflamatorii (tabelul III). În aceleași tabele se redau unele corelații cu etiologia și tabloul clinic.

TABELUL 1

Clasificarea histologică a nefropatiilor glomerulare: NG cu leziuni proliferative (glomerulonefrite)

	Tipul histologic	Tablou clinic sugestiv	NG primitive (idiopatice)	NG secundare
1.	Proliferare endocapilară și mezangială, exsudativă, difuză	sindrom nefritic acut	—	- glomerulonefrita acută difuză poststreptococică; - glomerulonefrita proliferativă difuză lupică
2.	Proliferare endocapilară focală	a) hematurie sau proteinurie izolate; b) hematurie + proteinurie cu valori mici	—	- glomerulonefrite acute postinfecțioase nestreptococice; - glomerulonefrite toxic-alerģice - glomerulonefrite proliferative focale din LES și purpura Henoch-Schönlein
3.	Proliferare endocapilară ± mezangială, difuză sau focală ± glomeruloscleroză; fără exsudat,	a) sindrom nefritic ± nefritic; b) hematurie sau proteinurie izolate; c) insuficiență renală cronică	glomerulonefrita cronică idiopatică cu debut aparent acut (anamneză "albă")	- glomerulonefrita cronică postinfecțioasă (posibil debut intrinfecțios; - în antecedente episoade infecțioase)
4.	Proliferare mezangială (intercapilară) difuză sau focală	hematurie macroscopică repetată, de obicei intrainfecțioasă ± sau sindrom nefritic	glomerulonefrita cu depozite de IgA în mezangium (Berger)	- glomerulonefrita din purpura Henoch-Schönlein (+ manifestări tegumentare, articulare, abdominale)
5.	Proliferare extracapilară difuză ("semilune")	- insuficiență renală rapid progresivă + - sindrom nefritic ± - hemoragie alveolară	- glomerulonefrită subacută idiopatică (paucimună sau cu anticorpi antimembrană bazală glomerulară)	- LES; - crioglobulinemii; - vasculite sistemice; - sindrom Goodpasture
6.	Leziuni membrano-proliferative (mezangiocapilare)	- sindrom nefritic - ± insuficiență renală cronică - C ₃ seric constant scăzut	- glomerulonefrita cronică mezangiopilară idiopatică	- nefropatia LES - glomerulonefrita membrano-proliferativă asociată cu virusurile hepatice B și C
7.	Leziuni mixte proliferative, membranoase, scleroase	- insuficiență renală cronică - sindrom nefritic sau - proteinurie izolată	- glomerulonefrită cronică nespecifică	- stadiile avansate ale glomerulonefritelor secundare

TABELUL II

Clasificarea histologică a NG: NG cu leziuni neproliferative (glomerulopatii)

	Tipul histologic	Tablou clinic sugestiv	NG primitivă	NG secundară
1.	Leziuni glomerulare minime	- sindrom nefrotic pur, corticosenzibil, mai frecvent la copii, fără insuficiență renală cronică	- nefroză lipoidică (leziuni minime la microscopul optic, în fluorescență, microscopul electronic)	- LES (leziuni minime la microscopul optic)
2.	- glomerulopatia membranoasă (extra, epimembranoasă)	- sindrom nefrotic impur (mai frecvent la adult) ± insuficiență renală cronică	- glomerulopatie (glomerulonefrită) membranoasă idiopatică	- LES - medicamente
3.	- hialino-scleroză focală și segmentară	- sindrom nefrotic impur rezistent la cortizon + insuficiență renală cronică	- glomeruloscleroză focală și segmentară	- HIV; - nefropatii obstructive - oncodisplazie ereditară (sindrom nail-patella)
4.	- glomerulopatii fibrilare (microscop electronic)	- proteinurie izolată - sindrom nefrotic - insuficiență renală cronică	- glomerulopatie imunotactoidă	- nefropatia diabetică - amiloidoza - LES - crioglobulinemii - paraproteinemii
5.	- membrane bazale subțiri (microscop electronic)	- hematurie izolată, familială	—	- boala membranelor bazale subțiri (NG ereditară)
6.	- membrane bazale îngroșate, plicaturate, fisurate ("în plasă") (microscop electronic)	- hematurie macroscopică repetată - surditate - lenticonus anterior - insuficiență renală cronică	—	- Sindrom Alport (nefropatia ereditară Alport)
7.	- infiltrarea glomerulilor cu lipide a) glicolipide b) celule endoteliale spumoase c) lipoproteine	- insuficiență renală cronică - angiokeratoame - insuficiență renală cronică - depozite corneene; - anemie cu celule "în țintă" - insuficiență renală cronică - sindrom nefrotic - lipoproteina III și apolipoproteina E crescute în ser - sindrom nefrotic crescut, anemie (0-3 luni); - insuficiență renală (deces la 3-4 ani)	—	- Boala Fabry (deficitul ereditar de α-galactozidază) - deficitul ereditar de lecitin-colesterol transferază
8.	- acumularea de colagen tip III în glomeruli	- VSH mult crescut, anemie	—	- glomerulopatie ereditară lipoproteinemică
9.	- scleroză mezangială difuză	- sindrom nefrotic impur	—	- glomerulopatia ereditară colageno-fibrotică
10.	- leziuni minime glomerulare cu dilatație chistică a tubilor proximali	- sindrom nefrotic congenital (0-3 luni)	- scleroză difuză mezangială cu sindrom nefrotic congenital (deces la 3-4 ani)	- tumoră Wilms - sindrom Drash
		- sindrom nefrotic congenital (0-3 luni)	- sindrom nefrotic congenital, tipul finlandez	—

TABELUL III

Clasificarea histologică a NG: NG cu leziuni glomerulare neproliferative secundare bolilor vasculare neinflamatorii și inflamatorii

	<i>Tipul histologic</i>	<i>Tablou clinic sugestiv</i>	<i>NG primitivă</i>	<i>NG secundară</i>
1.	- arterioscleroză hiperplazică (nefroangioscleroză benignă)	- proteinurie izolată, selectivă - hemanurie microscopică izolată - insuficiență renală cronică	—	- HTA cu evoluție benignă - ateroscleroză
2.	- necroză fibrinoasă	- insuficiență renală subacută, acută - sindrom nefrotic ± - sindrom nefritic	—	- HTA esențială sau secundară cu evoluție accelerată sau malignă - vasculite necrotice - sclerodermie
3.	- microangiopatii trombotice	- insuficiență renală - anemie hemolitică microangiopatică - trombocitopenie - afectare neurologică - febră	—	- sindrom hemolitic uremic (afectare predominant glomerulară) - PTT* (afectare predominant arteriolară)
4.	- microembolia renală multiplă	- insuficiență renală acută sau rapid progresivă	—	- Ateroscleroza

*PTT = purpura trombotică trombocitopenică

D. CLASIFICAREA PATOGENICĂ

Clasificarea patogenică a NG este prezentată în tabelul IV. În tabelele V, VI, VII, VIII sunt redate mecanismele patogenice, boala glomerulară în care un anumit mecanism este predominant și, unde este posibil, modelul experimental corespunzător.

TABELUL IV

Clasificarea patogenică a NG

<i>Categoria patogenică</i>	<i>Procentul din NG</i>	<i>Tipul de reacție imună (Gell-Coombs) sau mecanismul neimun predominant</i>	<i>Procentul din NG imune</i>
NG imune	80%	- complexe imune circulante sau formate "in situ" (tipul III)	80-90%
		- citotoxic și citolitic (tipul II)	10-15%
		- reacții anafilactice și atopice (tipul I)	1,5%
		- reacții imunologice mediate celular (tipul IV)	2%
		- activarea complementului pe calea alternă în absența CI și a anticorpilor citotoxici	5%
NG neimune	20%	- mecanisme toxice	---
		- mecanisme hemodinamice	---
		- coagulare intraglomerulară	---
		- defecte metabolice	---
		- defecte ereditare	---

TABLOUL CLINIC AL NEFROPATIILOR GLOMERULARE (NG)

Manifestările clinice care pot face parte din tabloul unei NG sunt:

- hematuria macroscopică;
- modificările volumului urinei: oligurie sau poliurie;
- edemele;
- anasarca asociată cu hiposerinemie și hiperlipemie;
- hipertensiunea arterială sistemică;
- congestia circulatorie;
- tulburări hidroelectrolitice care apar în cursul insuficienței renale.

Deoarece, pe de o parte, toate aceste manifestări nu apar numai în NG, și pe de altă parte, există și NG asimptomatice (subclinice), diagnosticul pozitiv de glomerulonefrită sau de glomerulopatie necesită și prezența unor modificări chimice ale urinei și/sau ale sedimentului urinar. Acest "sindrom urinar" al NG poate avea elemente caracteristice glomerulonefritelor (proteinurie, hematurie microscopică, cilindri hematici, granuloși și ceroși) sau indică prezența unui sindrom nefrotic (proteinurie >3,5 g/24 ore și unele aspecte ale sedimentului urinar, caracteristice lipiduriei).

TABELUL V

Nefropatii glomerulare (NG) produse prin mecanisme imune tipul III (complexe imune)

Caracterile complexelor imune (CI)	Modelul general imunologic	NG umană primitivă	NG umană secundară	Nefrita experimentală	Mod de producere al nefritei experimentale
	- boala serului acută sau cronică	- glomerulonefrita mezangiocapilară tip I	- glomerulonefrita postinfecțioasă - glomerulonefrita lupică - glomerulonefrita din crioglobulinemie - glomerulopatia asociată tumorilor	- nefrita von Piquet (iepure)	- injecție de proteine heterologe netimune (albumină bovină)
CI circulante	- modele mezangio-patice	- glomerulonefrita proliferativă mezangială cu depozite de IgA (Berger)	- glomerulonefrita proliferativă mezangială din LES, poststreptococică sau din purpura Henoch-Schönlein	- nefrita Shibata (șobolan) - nefrita Maurer (iepure) - boala serului modificată - injecție de CI preformate „in vitro”	- imunizare cu cantități mici de atg. preparate din cortex renal digerat cu tripsină - injecție de agregate de IgG umane - injecție de DNA tratat cu ultraviolete
CI formate „in situ”	- fenomenul Arthus	- glomerulopatia din boala Waldenström - glomerulonefrita membranoasă idiopatică	- boala serului pasivă - glomerulonefrita membranoasă din: LES, tumori, hepatită, sifilis, după Au, Hg, penicilamină - glomerulonefrita postinfecțioasă	- nefrita Heyman (șobolan) - NG bacteriologice (iepure, câine, maimuță) - glomerulonefrite	- izo- sau autoimunizare - sensibilizare la atg. microbiene (streptococ, proteus, boala Koch etc.) - șoareci NZB-NZW (± cu virus Gross)
CI circulante infecții sau formate „in situ”	- boala serului sau fenomenul Arthus		- nefropatie lupică glomerulonefrite postinfecțioase	spontane la animale - glomerulonefrite spontane la animale	- boala vizonului din Aleu- infectat cu un virus specific - șoareci infectați cu virusul coriomeningitei limfocitare - cal (anemie infecțioasă) - febra porcului

TABELUL VI

NG produse prin mecanisme imune, tipul II (citotoxice, citolitice)

<i>Tipul anticorpilor</i>	<i>NG umană primitivă</i>	<i>NG umană secundară</i>	<i>Model experimental</i>	<i>Mod de producere al nefritei experimentale</i>
- anticorpi antimembrană bazală glomerulară	glomerulonefrita proliferativă extracapilară cu anticorpi antimembrană bazală glomerulară cu sau fără sindrom Goodpasture	— - glomerulonefrite cu imunizare secundară în poliarterita nodoasă - PTT	- nefrita Masugi (icpure) - nefrita Steblay (oaie)	- imunoseruri nefrotoxice heterologe: ser de rată antirinichi de iepure - injecție de MBG homologe sau heterologe (câine, șobolan)
- anticorpi dirijați împotriva altor antigene renale	—	- rețetel acut al grefei de rinichi	- nefrita Lerner-Dixon (oaie)	- antigene extrase din urina iepurelui sau extracte de plămân; - injecție de antigene tisulare alterate
- anticorpi anticitoplasmă de neutrofil (ANCA)	- glomerulonefrita rapid progresivă idiopatică cu pANCA	- vasculite sistemice cu cANCA sau pANCA	—	—

TABELUL VII

NG prin reacția de tip I, IV și prin activarea complementului pe calea alternă

Tipul reacției imune	Asocieri caracteristice	Glomerulopatii primitive	Glomerulopatii secundare	Observații
Tipul I (anafilactic și atopic)	- atopie - diateză alergică - IgE crescute - HLA-B ₁₂ - TH, IL ₃ , IL ₄ crescute	- glomerulopatia cu leziuni minime (nefroza lipoidică)	- glomerulonefritele alergice, postmedicamentoase	- nu s-a realizat un model de nefrită experimentală
Tipul IV (reacții mediate celulare)	- limfokine - limfocite T în glomeruli și interstițiul renal cu raportul CD ₄ /CD ₈ > 1 - boală podocitară	probabil în: - nefroza lipoidică - glomeruloscleroză focală și segmentară - glomeruloscleroza focală și segmentară	- glomerulopatie de rejet	- se asociază la mecanismele de tip III și II în faza lor autologă în următoarele NG: glomerulonefrite rapid progresive, glomerulonefrite mezangio-capilare II, glomeruloscleroza focală și segmentară, LES, crioglobulinemii
- activarea complementului pe calea alternă	- C ₃ seric scăzut persistent - C ₃ NeF (factorul C ₃ nefritic)	- glomerulonefrita mezangio-capilară tip II	- glomerulonefrite poststreptococice - glomerulonefrite din LES	- modele experimentale cu agregate de IgA - lipopolizaharide - inulină

TABELUL VIII

NG neimune

<i>Mecanismul</i>	<i>Model experimental</i>	<i>Nefropatii glomerulare umane</i>	<i>Observații</i>
1. Coagularea intraglomerulară	- Schwartzman-Sanarelli (prin endotoxine bacteriene)	<p>a) NG în care coagularea are rol patogenetic major: sindromul hemolitic uremic (SHU), PTT, sclerodermia, nefroangioscleroza malignă, toxemia gravidică, insuficiența renală post partum, necroza corticală</p> <p>b) NG în care coagularea însoțește mecanismul imun primitiv: toate glomerulonefritele cu excepția glomerulonefritei membranoase</p>	—
2. NG prin acțiune toxică directă (afectarea sistemului enzimatic glomerular)	<ul style="list-style-type: none"> - aminonucleozide - nitrat de uraniu (șobolan) - oxid zaharat de fier (iepure) - metilceluloză - ligatură parțială, bilaterală a venelor renale (iepure, câine) 	<ul style="list-style-type: none"> - nefroza lipoidică - glomerulonefrita după toxine vegetale (ieșeră, stejar) sau industriale (Pb, Hg, hidrocarburi) 	—
3. NG hemodinamice (ischemice)	—	<ul style="list-style-type: none"> - anemie cu celule în seceră (glomerulonefrită proliferativă) - leptospiroză (proliferare mezangială) - glomeruloscleroze secundare hipertensiunii sisternice, hipertensiunii glomerulare și hiperfiltrării 	<ul style="list-style-type: none"> - se asociază mecanismului imun tip III - se asociază cu leziuni interstițiale
4. NG prin defecte ereditare de MBG sau metabolice	—	<ul style="list-style-type: none"> - sindrom Alport - boala membranelor bazale subțiri - boala Fabry - glomerulopatia colagenofibrotică 	—

În prezența acestor modificări urinare, valoarea diagnostică a manifestărilor clinice crește. Astfel, *hematuria macroscopică* poate fi o componentă a sindromului nefritic acut (când este unică) sau a sindromului nefritic cronic (când este intermitentă); ea se corelează cu glomerulita proliferativă și constituie o manifestare clinică a unor glomerulonefrite acute (frecvent postinfecțioase) și, respectiv, a glomerulonefritei cronice idiopatice cu depozite de IgA (Berger).

Oliguria sau *poliuria* se datorează reducerii filtrării glomerulare, secundare lezării glomerulilor sau a pierderii de nefroni.

Oliguria este o manifestare a glomerulonefritei acute sau o componentă a *sindromului* de *insuficiență* renală care complică o glomerulonefrită acută, subacută sau cronică. Pe de altă parte *poliuria* face parte din tabloul unei glomerulopatii cronice cu insuficiență renală cronică.

Edemele sau *anasarca* pot apărea într-o glomerulonefrită acută sau în sindromul nefrotic primitiv sau secundar, cu condiția să se asocieze cu un "sindrom urinar" caracteristic. La fel *hipertensiunea arterială* la un bolnav cu un "sindrom urinar" de tip nefritic constituie o componentă importantă a tabloului clinic al glomerulonefritelor acute, dacă se asociază cu edeme și alte semne de congestie circulatorie necardiogenă sau poate fi un semn de glomerulonefrită cronică, dacă se însoțește cu *insuficiența renală cronică*.

Din cele expuse mai sus rezultă că pentru a finaliza etapa clinică a diagnosticului unei NG este necesar să se identifice pentru fiecare bolnav manifestările clinice și modificările urinare și să se grupeze toate aceste modificări în câteva sindroame renale caracteristice.

Sindromul caracteristic glomerulonefritei este *sindromul nefritic glomerular* (SNfG) - tabelul IX. Se pot asocia făcând tabloul clinic mai complex: *sindromul nefrotic* (SN), *sindromul hipertensiv* (SHTA) și *sindromul de insuficiență renală* (SIR).

Unele glomerulonefrite nu se manifestă prin nici unul din sindroamele de mai sus, cel puțin în una sau mai multe etape ale evoluției lor. Aceste glomerulonefrite au alte 2 modalități de manifestare:

- o *modificare urinară* izolată: hematurie izolată sau proteinurie izolată;

- *microalbuminurie*: microalbuminuria definește noțiunea de glomerulonefrită latentă.

TABELUL IX

Tabloul clinic al glomerulonefritelor

<i>Sindrom renal caracteristic</i>	<i>Sindrom renal necaracteristic</i>	<i>Sindroame renale asociate</i>	<i>Diagnostic clinic</i>
- sindrom nefritic glomerular	—	—	- glomerulonefrită (GN)
- sindrom nefritic glomerular	—	- sindrom nefrotic (SN) - sindrom hipertensiv (HTA)	- glomerulonefrită cu SN - GN cu HTA

TABELUL IX (continuare)

—		- sindrom de insuficiență renală (IR)	- GN cu IR
—	- manifestări urinare izolate: a) hematurie b) proteinurie	—	- GN posibilă
—	- microalbuminurie	—	- GN latentă posibilă

Celelalte glomerulopatii (tabelul X) se manifestă ca sindroame nefrotice pure sau ca sindroame nefrotice asociate cu hipertensiune și/sau insuficiență renală, dar fără hematurie.

Proteinuria izolată impune luarea în considerare atât a diagnosticului de glomerulopatie cât și al diagnosticului de glomerulonefrită.

TABELUL X

**Tabloul clinic al glomerulopatiilor
(nefropatii glomerulare care nu sunt glomerulonefrite)**

<i>Sindrom renal caracteristic</i>	<i>Sindrom renal necaracteristic</i>	<i>Sindroame renale asociate</i>	<i>Diagnostic clinic</i>
- sindrom nefrotic (pur)	—	—	- glomerulopatie
—	- sindrom nefrotic impur (hematurie)	- sindrom hipertensiv - sindrom de insuficiență renală	- glomerulopatie posibilă
—	- proteinurie izolată	—	- glomerulopatie posibilă
—	- microalbuminurie	—	- glomerulopatie latentă sau orice altă nefropatie latentă

Microalbuminuria descrisă inițial ca semn al glomerulopatiei diabetice constituie marca unei nefropatii latente, indiferent dacă ea este glomerulară, vasculară sau tubulointerstițială.

DIAGNOSTICUL GLOMERULONEFRITELOR

Diagnosticul glomerulonefritelor are următoarele etape:

Enunțarea probabilității clinice de glomerulonefrită. Aceasta se deduce din constatarea prezenței unui sindrom nefritic cu caractere glomerulare.

Diagnosticul tipului evolutiv de glomerulonefrită: glomerulonefrită acută, subacută și cronică.

Stabilirea pentru fiecare tip evolutiv de glomerulonefrită a *diagnosticului etiologic, patogen și histologic.*

Diagnosticul diferențial al glomerulonefritei acute, subacute și cronice.

A. SINDROMUL NEFRITIC (SNf)

Sindromul nefritic este rezultatul afectării inflamatorii a nefronului (glomeruli, arteriole aferente și eferente, vase peritubulare, interstițiu renal). În componența sa intră modificări ale examenului de urină (hematurie, proteinurie, cilindurie, leucociturie), ale filtrării glomerulare (oligurie, azotemie) și unele semne clinice (HTA și edeme). Prezența lor simultană a fost descrisă în glomerulonefritele acute poststreptococice. De aici și numele de sindrom nefritic acut dat acestui complex de modificări, în care sunt incluse hematuria, proteinuria și oliguria, alături de una sau mai multe dintre celelalte semne urinare sau clinice enunțate mai sus, instalate recent și mai mult sau mai puțin simultan.

Deoarece hematuria și proteinuria se asociază frecvent și cu tabloul clinic al glomerulonefritelor cronice, continuu sau în anumite perioade ale evoluției acestora, numele de sindrom nefritic acut sau cronic depinde de istoricul, tabloul evolutiv și alți indicatori de boală renală cronică care nu fac parte din sindromul nefritic.

Pe de altă parte un număr variabil dintre aceste semne, componente ale sindromului nefritic, se întâlnesc și în tablourile clinice ale nefropatiilor tubulointerstițiale acute sau cronice și ale vasculitelor renale. De aceea se impune alături de diagnosticul diferențial între sindromul nefritic acut și cronic să se definească sindromul nefritic de cauză glomerulară (sindrom nefritic glomerular) și sindromul nefritic de cauză interstițială (sindrom nefritic interstițial) - tabelul XI.

TABELUL XI

Diagnosticul diferențial al sindromului nefritic

<i>Componentele sindromului nefritic</i>	<i>Sindrom nefritic glomerular</i>	<i>Sindrom nefritic interstițial</i>
Hematurie	+ (microscopică sau macroscopică)	+ (microscopică sau macroscopică)
Proteinurie	- 2-3 g/24 ore - pattern calitativ glomerular - albumină multă - IgG	- 0,5-1 g/24 ore - pattern calitativ tubular - albumină puțină - microglobuline
Cilindurie	- hialini - hematici - granuloși - ceroși	- hialini - leucocitari
Leucociturie	+ (cantitativ, inferioară hematuriei)	- +++ - eozinofile - celule Sternheimer-Malbin
Scăderea ratei filtrării glomerulare (GFR)	+	+

TABELUL XI (continuare)

Edeme	+	—
HTA	+	- absentă în NTI acută - prezentă în NTI cronică

+: prezentă

-: absentă

+++ : importantă

NTI: nefrită tubulo-interstițială

I. COMPONENTELE URINARE ALE SINDROMULUI NEFRITIC

Componentele urinare ale sindromului nefritic sunt: proteinuria (P), hematuria (H), cilindruria (C) și leucocituria (L). Ele se evidențiază prin examenul biochimic și microscopic al urinei.

Este bine ca eșantionul de urină utilizat pentru examenul biochimic și microscopic să fie colectat din mijlocul jetului urinar, dimineața la sculare sau peste zi, cu condiția ca pacientul să aibă vezica urinară plină. Dacă examinarea nu se poate face în 2 ore de la recoltare, probele de urină trebuie păstrate la 4°C pentru a preveni creșterea microorganismelor contaminante și distrugerea celulelor și cilindrilor; adăugarea la eșantionul de urină a 2-3 picături de formolină conservă celulele și cilindrii, iar adăugarea de acid boric (0,5 g/30 ml urină) inhibă creșterea bacteriilor de contaminare.

PROTEINURIA (P)

Proteinuria este modificarea cea mai constantă a nefropatiilor parenchimotoase. P clinică face parte din trei sindroame renale: sindromul nefritic (asociată cel puțin cu hematuria), sindromul nefrotic (proteinurie mare, peste 3,5 g/24 ore) și sindromul manifestărilor urinare izolate (proteinurie izolată, sub 3,5 g/24 ore). Microproteinuria sau microalbuminuria este semnul unei nefropatii latente.

Proteinuria este modificarea cea mai constantă a sindromului nefritic și asocierea ei cu hematuria este necesară pentru susținerea diagnosticului acestui sindrom.

Proteinuria din sindromul nefritic glomerular (din glomerulonefrită) se caracterizează printr-un debit proteic de 1-3,5 g/24 ore, compoziție calitativă de proteinurie glomerulară și selectivități variabile.

În cele ce urmează sunt descrise principalele date privind proteinuria normală, etapele de explorare a unei proteinurii și diagnosticul diferențial al proteinuriei glomerulare.

Proteinuria normală se definește cantitativ și calitativ. Adultul normal elimină 80 ± 25 mg proteine în 24 ore, iar la adolescenți și gravide proteinuria variază între 150-300 mg în 24 ore. O proteinurie peste 150-300 mg/24 ore se numește proteinurie clinică și indică de obicei existența unei nefropatii parenchimotoase.

Calitativ proteinuria fiziologică este alcătuită din: 2 grupe de proteine: proteine normale plasmatică filtrate prin glomeruli (50-60%) și proteine provenite din țesutul renal și din căile urinare inferioare (40-50%).

Proteinele serice decelabile în urina normală sunt: albumine (20-30%), imunoglobuline (IgG, IgA, lanțuri ușoare) (15%) și alte globuline (5-10%). Globulinele migrează electroforetic în zonele α_1 , α_2 , β_1 , β_2 , dar au greutatea moleculară diferite: sub 40 000 Da (microglobuline) și peste 100 000 Da (globuline).

Proteinele neplasmatică, originare din țesutul renal (tubi și membrane bazale glomerulare) și din căile urinare inferioare totalizează în 24 ore o cantitate de 20-50 mg (historia). Cea mai mare parte din această cantitate este reprezentată de proteina Tamm-Horsfall, descrisă uneori sub numele de uromodulină (factorul imunosupresor urinar). Este o glicoproteină ușor polimerizabilă, de 200 KDa, secretată de porțiunea dilatată ascendentă a ansei Henle și porțiunea incipientă a tubului contort distal. Ea este componenta majoră a cilindrilor alături de albumină și de cantități mici din alte proteine plasmatică, inclusiv imunoglobuline.

Piesa secretorie a IgA provine din tubii renali. O parte a IgA secretor din urină provine din tractul urinar inferior. La bărbați se pot adăuga proteine din lichidul prostatic și din veziculele seminale. Se mai adaugă unele glicoproteine originare din celulele epiteliale tubulare și din membrana bazală glomerulară și enzimele care provin din epiteliul tubular proximal.

Historia nu face parte din sindroamele renale. Menționăm că proteina Tamm-Horsfall este o componentă a cilindrilor urinari, și aceștia intră în compunerea sindromului nefritic.

Explorarea proteinuriei are următoarele etape:

1. **Diagnosticul pozitiv al proteinuriei clinice.** Proteinuria clinică este proteinuria evidențiabilă cu metodele screening uzuale; mărimea ei depășește 150-300 mg/24 ore.

Metodele screening folosite pentru decelarea proteinuriei clinice sunt:

- Precipitarea proteinelor din 5 ml urină cu 0,5 ml de acid sulfosalicilic 25% decelează o concentrație proteică urinară $\geq 100-200$ mg/l urină.

- Testele "dipstick" (cu bandele reactive) au multiple variante comerciale (Ames Labstix^R, Multistix^R, Albustix^R etc.), decelează o proteinurie $\geq 100-300$ mg/l urină, în funcție de testul dipstick folosit. Detectorul pentru proteine din testul "dipstick" conține indicatori specifici (albastrul de tetrabromfenol sau roșul de metil) și tampoane saline. Când tamponul se dizolvă în contact cu urina fără proteine, culoarea dată de albastrul de bromfenol este galbenă la un pH = 3 și verde-albastră pal la un pH = 4. În prezența proteinelor, culoarea verde-albastru apare la un pH = 3 ("protein error method" = metoda erorii proteice).

Detectorul devine progresiv verde, verde-albastru închis în funcție de concentrația proteică. Testul este sensibil în special la albumină, componentul principal al proteinuriilor patologice, dar nu decelează proteinele cu greutate moleculară mică (proteina Bence-Jones, microglobulinele).

Rezultatele fals-pozitive cu metoda "dipstick" apar când urina este foarte alcalină (în infecția urinară cu microorganisme care scindează ureea) și foarte concentrată. Urina alcalină sau foarte concentrată cu test dipstick pozitiv trebuie verificată cu metoda precipitării cu acid sulfosalicilic 25%.

2. **Aprecierea cantitativă a proteinuriei.** Este necesară deoarece concentrația proteinelor urinare variază în funcție de debitul urinar (volumul urinar) și de oscilația circadiană a excreției proteice (este mai mică noaptea).

Se realizează prin două procedee:

- *Dozarea proteinelor în urina de 24 ore.* În laboratorul clinic această dozare se face prin aprecierea densitometrică a precipitatului obținut cu acid sulfosalicilic (5%) sau prin folosirea unor metode automate care precipită azotul (metoda Kjeldahl) sau măsoară legăturile peptidice (metoda biuretului). Proteinuria din sindromul nefritic glomerular se caracterizează printr-un debit proteic de 1-3,5 g/24 ore.

- Plecând de la constanța relativă a excreției urinare de creatinină/24 ore, se folosește *exprimarea debitului proteic urinar prin raportul dintre cantitatea de proteină dintr-o probă de urină* (obținută la una sau din mai multe micțiuni, dar neraportată la durata de timp în care a fost recoltată) și *cantitatea de creatinină eliminată* în aceeași probă de urină. Normalul pentru adult este < 0,2 mg proteine/1 mg creatinină sau de 21 mg proteine/1 mmol creatinină.

Proteinuria din sindromul nefritic are valori cuprinse între 0,2 mg/1 mg creatinină și 3,5 mg/1 mg creatinină.

Un raport >3,5 mg proteine/1 mg creatinină (sau 360 mg/1 mmol creatinină) caracterizează sindromul nefrotic.

Noțiunile de *proteinurie persistentă* sau *tranzitorie* și *proteinurie constantă* sau *inconstantă* se aplică numai proteinuriei izolate care nu depășește granița cantitativă către sindromul nefrotic (3,5 g/24 ore).

Proteinuria constantă este proteinuria evidențiabilă în orice moment al zilei sau nopții. *Proteinuria inconstantă* nu apare decât în anumite momente ale unei zile (exemplu tipic de proteinurie inconstantă este proteinuria posturală sau ortostatică).

Noțiunile de *proteinurie persistentă* sau *tranzitorie* sunt mai greu de definit. O *proteinurie izolată tranzitorie* poate fi interpretată ca atare numai în legătură cu durata unor condiții cauzale particulare: efort fizic mare, stare febrilă, convulsii repetate, decompensare cardiacă.

Dispariția acestor stări patologice trebuie să se însoțească și de dispariția proteinuriei. În caz contrar proteinuria devine izolată și persistentă și poate fi o indicație de biopsie renală, mai ales dacă durează mai mult de 1 an și/sau este mai mare de 2 g/24 ore.

3. **Proteinuriile patologice.** În cele ce urmează vor fi descrise tipurile de proteinurii patologice (tabelul XIII).

a. *Proteinuria glomerulară* este urmarea unei glomerulopatii. Se caracterizează printr-un debit proteic de 1-3,5 g/24 ore (pentru sindromul nefri-

tic și proteinuria izolată) și $> 3,5$ g/24 ore (pentru sindromul nefrotic). În compunerea proteinuriei glomerulare intră: albuminele în proporție mare (60-75-90%), transferina și gamaglobulinele (10-40%). În proteinuriile glomerulare neselective se găsesc și alte proteine plasmatice cu greutate moleculară $>150\ 000$ cum ar fi fracțiunile C_3 și α_2 macroglobulinele. Lipsesc lipoproteinele și IgM.

Explorarea necesară pentru diagnosticul proteinuriei glomerulare este electroforeza proteinelor urinare pe gel de agar sau agaroză, gel de poli-acrilamidă sau acetat de celuloză, care identifică compoziția proteică urinară și permite diagnosticul diferențial cu proteinuria tubulară.

O altă modalitate de a diferenția proteinuria glomerulară de cea tubulară este calcularea raportului dintre β_2 microglobulină și albumina din urină. Ca și dozarea albuminei urinare, dozarea β_2 microglobulinemiei se face cu metode sensibile (ELISA și RIA). Raportul în urina normală între β_2 microglobulină și albumină este: $200\ \mu\text{g}/20\ \text{mg}$. O creștere disproporționată a albuminei față de creșterea β_2 microglobulinei arată că proteinuria este predominant glomerulară.

b. Proteinuria tubulară indică o afectare tubulointerstițială, inclusiv de vase peritubulare.

O proteinurie clinică în cantitate de $0,5-1-2$ g/24 ore, în a cărei compoziție intră albumina (10-20%) și predominant microglobulinele este o proteinurie tubulară și face parte din sindromul nefritic interstițial.

Proteinuria tubulară completă conține practic, alături de albumină, toate microglobulinele urinare: microglobulinele α_1 , α_2 și β_2 , lizozimul și lanțurile ușoare imunoglobulinice. Proteinuria tubulară incompletă conține alături de albumine, numai una sau două fracțiuni microglobulinice: de obicei α_1 microglobulina \pm , β_2 microglobulina (sau lizozimul sau α_2 microglobulina).

Valorile normale ale proteinuriei totale, ale albuminuriei și ale principalelor microglobuline urinare sunt redată în tabelul XII.

TABELUL XII

Excreția urinară normală de proteine

Proteine	Greutatea moleculară	Cantitatea excretată normal în urina de 24 ore	Concentrația serică/l	Clearance-ul proteinei (% din GFR)
- Proteinuria fiziologică totală	—	$<150\ \text{mg}$	$60-80\ \text{g}$	—
- Albumine	$65\ 000$	$<25\ \text{mg}$	$35-50\ \text{g}$	$0,02$
- α_1 microglobulină	$25\ 000$	$<1,5\ \text{mg}$	$20\ \text{mg}$	≈ 80
- β_2 microglobulină	$21\ 000$	$<200\ \mu\text{g}$	$45\ \text{mg}$	≈ 80
- α_2 microglobulină	$11\ 800$	$<200\ \mu\text{g}$	$1,6\ \text{mg}$	≈ 80
- lanțuri ușoare imunoglobulinice K și λ	$22\ 000$	$3\ \text{mg}$	$4\ \text{g}$	8
- lizozim	$14\ 500$	$<1\ \text{mg}$	$7-13$	-

Ca și proteinuria glomerulară, proteinuria tubulară poate fi diagnosticată prin 2 mijloace:

- Efectuarea unei electroforeze a proteinelor urinare pe gel de agar, agaroză, poliacrilamidă sau acetat de celuloză.

- Dozarea unei microglobuline urinare (de obicei α_1 microglobulina sau β_2 microglobulina) și a albuminuriei, prin ELISA sau RIA și compararea creșterii procentuale a unei microglobuline cu aceea a albuminei. Creșterea predominantă a β_2 microglobulinei sau a α_1 microglobulinei față de creșterea albuminuriei constituie marca proteinuriei tubulare.

c. *Proteinuriile mixte* se caracterizează prin debite proteice urinare variabile (1-3 g/24 ore) și o compoziție care asociază proteine cu greutate moleculare diferite (albumine, microglobuline și globuline cu greutate moleculară >100 000).

Aceste proteinurii sunt *predominant glomerulare* atunci când predomină albuminele și globulinele cu GM >100 000 (> 50% din proteinele urinare) și *predominant tubulare* atunci când predomină microglobulinele (>50% din totalul proteinelor urinare).

Proteinuriile mixte glomerulo-tubulare persistente sunt de obicei expresia urinară a unei nefropatii glomerulare, dacă patternul proteinuriei este predominant glomerular, și al unei nefropatii tubulo-interstițiale dacă proteinuria este predominant tubulară. De multe ori este necesar pentru siguranța diagnosticului ca această informație să fie corelată cu alte date imagistice sau histologice.

d. *Proteinuriile tranzitorii* (funcționale sau hemodinamice) sunt de obicei proteinurii reversibile, fără dovada unei nefropatii și cu prognostic bun. Apar în cursul stărilor febrile, după convulsii, efort fizic, expunere la frig sau căldură excesivă, sau în cursul decompensărilor cardiace. După un efort mare se pot găsi proteinurie, cistinurie și chiar hematurie microscopică care pot persista circa 24 ore. Substratul patogenic al acestor proteinurii constă într-o modificare de hemodinamică renală, cu creșterea permeabilității vaselor renale, creșterea filtratului glomerular și uneori scăderea reabsorbției tubulare.

Cantitativ, proteinuria funcțională este sub 2 g/24 ore. Proteinele au GM cuprinse între 20 000 - 68 000 și predomină serinele. Dacă proteinuria persistă, după dispariția condițiilor extrarenale, care de obicei le produc, se impune extinderea investigației reno-urinare pentru decelarea unei proteinurii persistente.

e. *Proteinuriile de cauză prerenală* (overflow). Aceste proteinurii se datorează existenței în sânge a unor proteine anormale în concentrații plasmatice crescute (proteine Bence-Jones, myoglobină). Alteori sunt proteine serice normale, cu GM mică, a căror concentrație plasmatică crește mult datorită unor boli extrarenale (lizozimul în leucemia mielomonocitară).

Proteinele au de obicei o greutate moleculară mică (<40 000) sunt filtrate prin glomerulii normali în cantitate mare, care depășește capacitatea de resorbție tubulară și determină o proteinurie de 0,2 g-10 g/24 ore.

Diagnosticul se pune în urma efectuării unor explorări imunochimice comparative în ser și urină (electroforeză în gel, imuno-electroforeză).

f. *Proteinuria posturală sau "ortostatică"*. Este o proteinurie intermitentă, inconstantă, dependentă de poziție. Apare în ortostatism sau după poziția "șezând" prelungită și dispare după o perioadă de repaus în clinostatism. De obicei urina nu conține proteine dimineața la sculare.

4. **Selectivitatea proteinuriei glomerulare** (tabelul XIV). Prin selectivitatea filtrării glomerulare se înțelege proprietatea membranei filtrante glomerulare de a selecta proteinele serice după greutate și dimensiuni moleculare. Noțiunea a fost propusă de școala din Birmingham (Hardvicke și Squire) și dezvoltată de școala franceză din Lyon (Traegger, Manuel, Revillard). Ea are o valoare practică limitată la unele aprecieri prognostice și indicații terapeutice (tratament cu prednison prebiotic) pentru unele sindroame nefrotice pure primitive, mai ales la copil. Pentru glomerulonefritele acute și subacute determinarea selectivității proteinuriei glomerulare este mai puțin utilă pentru diagnosticul pozitiv, dar poate avea semnificația unui prognostic bun, dacă se produce virarea de la neselectivitate la selectivitate. Selectivitatea proteinuriei se apreciază prin 2 metode (tabelul XIV).

TABELUL XIII

Caracterizarea tipurilor de proteinurie

<i>Felul proteinuriei</i>	<i>Cantitatea pe 24 ore</i>	<i>Albumine (% din proteine totale)</i>	<i>Alte proteine (% din proteine totale)</i>
- proteinurie fiziologică	0-100 mg	20-30% (normoalbuminurie: 2,5-25 mg/24 ore)	- imunoglobuline 15% - alte proteine plasmaticе, inclusiv microglobuline (5-10%) - histuria 40% (proteina Tamm-Horsfal)
- proteinurie glomerulară	1-2-3 g și >3,5 g	60-90%	- transferina - gamaglobuline - ± α ₂ macroglobulină - ± C ₃
- proteinurie tubulară	0,5-1-2 g	10-20%	- microglobuline 60-90% (α ₁ , α ₂ , β ₂ microglobuline, lizozim, lanțuri ușoare)
- proteinurie funcțională	2 g	>50%	GM: 20 000-68 000
- proteinurie posturală	variabilă	≥50%	GM: 20 000 - 68 000
- proteinurie prerenală	0,2-10 g	normoalbuminurie (2,5-25 mg/24 ore)	GM: <40 000 Bence Jones, myoglobulină, lizozim

1. *Efectuarea electroforezei proteinelor urinare* în paralel cu a proteinelor serice. Proteinuria selectivă e compusă numai din albumină, trans-

ferină și urme de gamaglobuline. Predomină deci proteinele cu greutate moleculară de 65 000-100 000 (albumine, transferine).

Proteinuria neselectivă dă aspecte electroforetice de "ser diluat" și se compune din majoritatea proteinelor serice cu excepția lipoproteinelor și IgM.

2. *Calcularea unor indici de selectivitate glomerulară* care sunt rapoarte între clearance-ul unei proteine cu GM mare (IgG sau α_2 macroglobulina) și clearance-ul albuminei sau transferinei. Cel mai cunoscut, indicele Cameron (Cl IgG/Cl transferină sau albumină) are valori <10% în proteinuria selectivă și peste 20% în proteinuria neselectivă. Valorile cuprinse între 10-20% (proteinuria medium-selectivă) nu au o valoare diagnostică discriminatorie. Pentru determinarea acestor clearance-uri se dozează simultan în sânge și într-o probă de urină IgG și transferina sau albumina prin imunodifuzie radială Mancini sau nefelometrie cu laser, și se introduc datele în formula: concentrația urinară a IgG \times concentrația plasmatică a transferinei sau albuminei/concentrația plasmatică a IgG \times concentrația urinară a transferinei sau albuminei.

5. **Semnificația microproteinuriei.** Diagnosticul unei nefropatii latente glomerulare, tubulare sau vasculare se face prin decelarea microproteinuriei.

Termenul *microproteinurie* definește prezența în urină a albuminei sau a unei microglobuline într-o cantitate care depășește normalul (tabelul XII) și în absența proteinuriei clinice (testele cu acid sulfosalicilic și tip "dipstick" sunt negative).

Pentru definirea microproteinuriei se folosesc dozarea albuminei și/sau a unei microglobuline (α_1 , sau β_2 sau lizozimul).

a. *Microalbuminuria.* Albuminuria normală (*normoalbuminuria*) este cuprinsă între 2,5-25 mg/24 ore sau 10-15 μ g/minut. Într-o emisiune de urină întâmplătoare raportul normal albumină/creatinină este de 10 ± 5 μ g albumină/1 mg creatinină sau 10 mg albumină/1 mmol creatinină.

Dozarea albuminei se face în urina proaspătă, neînghețată, folosind metode cu sensibilitate și costuri mari (RIA, ELISA, nefelometrie, turbidimetrie). Recent s-au pus la punct noi chituri pentru dozarea albuminei urinare. "Microalbutestul" este o metodă screening care se bazează pe inhibarea agregării latexului sensibilizat în prealabil cu albumină, are o durată de realizare scurtă (2') și evidențiază o concentrație de albumină de 30 mg/l de urină.

Se numește *microalbuminurie* prezența unei albuminurii de 25-100 mg/24 ore. Microalbuminuria este semnul unei nefropatii latente (glomerulare sau tubulointerstițiale) și nu face parte din sindromul nefritic. Este utilă în diagnosticul precoce al nefropatiei diabetice, nefroangiosclerozei și al glomerulonefritei din bolile de colagen - vasculare (LES).

TABELUL XIV

Selectivitatea proteinuriilor glomerulare

Tipul selectivității	Fracțiuni proteice	GM a fracțiunilor proteice	Indicele glomerular de selectivitate (Cl IgG/Cl transferină)
- proteinurie selectivă	- albumină - transferină	80-100 000	<10%
- proteinurie neselectivă	- albumină - transferină - gamaglobuline - α_2 macroglobulină	>80-100 000	>20%
- proteinurie medium selectivă	- albumină - transferină + alte proteine cu GM >100 000	variabilă	10-20%

Microalbuminuria nu poate fi decelată cu metodele screening obișnuite pentru evidențierea unei proteinurii (precipitarea cu acid sulfosalicilic sau testul "dipstick" (cu bandeleță reactivă).

Numim *macroalbuminurie* prezența unei albuminurii care depășește valorile de 100 mg/24 ore. Ea corespunde proteinuriei clinice, componentă a sindromului nefritic și poate fi decelată cu metodele screening obișnuite.

b. *Microglobulinuria*. Microglobulinele α_1 , α_2 , β_2 , lizozimul și lanțurile ușoare imunoglobulinice indică, atunci când sunt crescute în urină și normale în plasmă, o afectare tubulo-interstițială.

În absența proteinuriei clinice (testele cu dipstick și acid sulfosalicilic negative), prezența izolată în cantitate crescută a unei microglobuline (de obicei β_2 , α_1 , α_2 sau lizozimul) este un semn de nefropatie tubulointerstițială latentă sau ischemie tubulară latentă.

β_2 microglobulina (β_2M) se află pe suprafața tuturor celulelor nucleate și face parte din structura complexului de histocompatibilitate. Este filtrată liber prin glomeruli și reabsorbită avid de către tubul proximal, așa încât numai 1% din cantitatea filtrată este excretată în urina normală. În plasmă poate crește în bolile mieloproliferative, bolile inflamatorii cronice și hepatopatiile active. În absența acestor boli, concentrația plasmatică a β_2M dă aceleași informații despre funcția renală ca și concentrația plasmei în creatinină. Creșterea β_2M urinare apare în boli care afectează tubul proximal. Unii aminoacizi (lizina, ornitina și arginina) intră în competiție cu β_2M pentru reabsorbția tubulară. Prezența acestor aminoacizi în cantități crescute în urină duce și la creșterea excreției de β_2M .

β_2M este degradată rapid în urină. Înainte de a colecta urina se administrează bolnavului bicarbonat de sodiu 4 g per os. În următoarele 24 ore se colectează urina și se administrează bicarbonat de sodiu, 1 g la 6 ore. Se folosesc metode de dozare imunochimică (chituri Phadebas β_2 microtest, Pharmacia Ltd).

α_1 microglobulina (vechea "postalbumina") crește în urină în cursul afectării tubulointerstițiale și crește în ser și urină în insuficiența renală. Locul sintezei și funcțiile acestei microglobuline sunt puțin cunoscute.

α_2 microglobulina (retinol-binding protein) a fost descrisă de Bergard în 1961 sub numele de "long α_2 globulin" și de Bruckner și Stoica în 1967 sub numele de "microglobulinele α_{2a} , α_{2b} , α_{2c} ". Acest nume desemnează cele 3 benzi paralele vizibile la electroforeza în gel de agar în zona α_2 .

Microalbuminele α_1 și α_2 se determină de obicei semicantitativ cu electroforeza în gel de agaroză sau poliacrilamidă cu sodiu dodecil sulfat (SDS).

HEMATURIA

Hematuria este o componentă importantă a sindromului nefritic glomerular și constituie un semn caracteristic pentru diagnosticul unei glomerulonefrite acute postinfecțioase difuze sau focale, sau pentru puseul acut al unei glomerulonefrite cronice. Hematuria din sindromul nefritic glomerular poate fi micro- sau macroscopică și se produce datorită traversării de către globulele roșii a capilarelor glomerulare lezate. Hematiile ajunse astfel în urină sunt caracterizate prin anizocitoză și hipocromie. Prezența într-un procent mai mare de 70% a hematiilor dismorfice (globule roșii cu anizocitoză marcată și cu forme bizare, echinocite și mai ales acantocite) și a microcitozei constituie caracteristica morfologică a hematuriei glomerulare.

Metodele screening pentru diagnosticul hematuriei sunt:

a) Testul "dipstick" care decelează hemoglobina provenită din hematiile lizate în urină (liza este mai mare în urina diluată și alcalină). Testul este pozitiv în 3 condiții patologice: hematurie, hemoglobinurie și mioglobinurie, deoarece toți acești pigmenti porfirinici cu Fe catalizează oxidarea orthotoluidinei prin oxigenul eliberat de H_2O_2 , dând un produs albastru. Sensibilitatea testului este de 1-5-10 hematii/mm³ de urină.

b) Testul "dipstick" pozitiv trebuie asociat cu *examenul microscopic* al urinei proaspete, cu un pH <6 și eventual mai concentrate (prima urină de dimineață necentrifugată sau orice probă de urină concentrată prin centrifugare). Dacă pH-ul urinar este >6 se adaugă câteva picături de acid acetic 5-10% pentru a preveni precipitarea fosfaților. Se centrifughează apoi 10 ml urină, la 1 500 rpm (750 g) timp de 3-5 minute. O picătură din sedimentul resuspendat în 0,5 ml urină este examinată la microscopul optic (pentru evidențierea hematiilor), eventual la microscopul în contrast de fază pentru diagnosticul dismorfismului eritocitar.

Absența hematiilor la examenul microscopic exclude hematuria și impune testarea urinei "dipstick pozitive" pentru hemoglobinurie și/sau mioglobinurie.

Gradul hematuriei (tabelul XV) se apreciază prin următoarele metode:

- Stansfeld-Webb: nr. hematii/mm³ sau μ l;
- număr de hematii pe câmpul microscopului optic privit cu obiectivul mare (400 \times);
- număr de hematii eliminate în 24 ore (Addis);
- număr de hematii eliminate pe minut (Hamburger).

Numărătoarea se face cu microscopul optic sau cu microscopul în contrast de fază în camera de numărare Fuchs-Rosenthal, preferabil pe urina proaspătă necentrifugată sau în sedimentul urinar resuspendat în 0,5 ml urină.

Concentrarea urinei prin centrifugare este utilă pentru analiza calitativă a hematiilor și pentru aprecierea microscopică a tipului de leucocite și de cilindri.

La normal se pierde puțin sânge prin glomeruli (1 μ l/24 ore). Limita superioară a numărului de hematii în urina normală este mai puțin bine definită decât limita superioară a proteinuriei. Cele mai bune metode de apreciere a gradului hematuriei sunt: metoda Stansfeld-Webb (exprimare cantitativă) și metoda de numărare a globulelor roșii pe câmpul microscopic (exprimare semicantitativă).

Prin aceste 2 metode valorile normale ale numărului hematiilor sunt de 1 hematie sau mai puțin de o hematie/mm³ urină (Bruckner 0,5 H/mm³, Smith 0,8 H/mm³) sau de 0-1 hematii la 2-3 câmpuri microscopice (400 \times). Metodele tip Addis-Hamburger care exprimă numărul de hematii pe o unitate de timp (minut, oră, 12 ore, 24 ore) sunt mai puțin folosite pentru diagnosticul și evaluarea hematuriiilor de grad mic. Mai mult, valorile normale ale numărului de hematii urinare exprimate pe oră, 12 ore sau pe 24 ore diferă de la autor la autor, ajungând la diferențe inacceptabile de la 50 000-1 000 000 pe 24 ore. Aceste diferențe au originea, cel puțin parțial, în variabilitatea individuală care se etalează de la 1 la 10, în funcție de gradul de permeabilitate a capilarelor glomerulare pentru hematii. De aceea exprimarea pe unități de timp mai mare de 1' necesită stabilirea normalului pentru fiecare laborator clinic.

Hematuria vizibilă macroscopic la o micțiune corespunde cu 25 000 H/mm³ și se datorează pierderii a 5 ml sânge într-un litru de urină. O cantitate dublă de hematii în urină (50 000 H/mm³) determină o hematurie macroscopică vizibilă la toate micțiunile din cursul unei zile. O hematurie macroscopică exprimată prin metoda Hamburger corespunde la o eliminare mai mare de 300 000 hematii/minut.

Diferențierea originii hematuriei cu ajutorul studiului morfologiei globulelor roșii a fost introdusă în practica laboratorului clinic de Birch și Fairley în 1979.

Hematuria din bolile căilor urinare se caracterizează prin hematii în formă obișnuită de disc, mai mult sau mai puțin netede și normochrome (hematii izomorfe).

Hematuria renală (glomerulonefrite, nefrite tubulointerstițiale, vasculite intrarenale) se caracterizează prin hematii dismorfe în procent mare

($\geq 70\%$ din hematiile sedimentului urinar). Acestea sunt globule roșii hipocrome, cu anizocitoză marcată, cu predominanța microcitozei ($<50 \mu\text{m}^3$) și cu prezența de forme bizare (echinocite, acantocite).

Aprecierea dismorfismului eritocitar se face cel mai bine în urina proaspătă necentrifugată, cu ajutorul microscopului în contrast de fază, la o mărire de 400-1000 ori sau cu analizoare de mărime pentru hematii.

CILINDRURIA

În sindromul nefritic glomerular se găsesc cilindri hialini, hematici, granuloși și ceroși. Cilindrii hematici sunt caracteristici pentru glomerulonefritele acute, puseul acut al unei glomerulonefrite cronice și pentru vasculitele renale care afectează și arteriolele aferente și eferente glomerulare. Prezența cilindrilor hematici indică originea glomerulară sau cel puțin renală a unei hematurii.

Cilindrii granuloși sunt formați din celule dezintegrate și proteine serice agregate (albumine, imunoglobuline). Cilindrii cu granulații dense și multe sunt întotdeauna patologici și apar de obicei în glomerulonefritele acute și cronice (proliferative și membrano-proliferative) și alte glomerulopatii. Pentru sindromul nefritic sunt caracteristici cilindrii granuloși celulari. Cilindrii granuloși acelulari pot apărea și în proteinuriile izolate și alte glomerulopatii (diabet, amiloidoză).

Cilindrii ceroși indică de obicei o boală glomerulară cronică.

LEUCOCITURIA

Poate fi prezentă în bolile glomerulare ca o componentă a sindromului nefritic glomerular de obicei acut sau acutizat și arată inflamație glomerulară. În glomerulonefrite, leucocituria însoțește întotdeauna hematuria și îi este inferioară ca intensitate. În nefritele interstițiale și pielonefrite leucocituria domină numeric hematiile urinare și se asociază cu modificări particulare ale sedimentului urinar (cilindri leucocitari, eozinofile multe, celule Stenheimer-Malbin). Sedimentul urinar telescopat descris de Krupp în glomerulonefrita proliferativă difuză lupică se poate întâlni și în alte glomerulonefrite acute și subacute, proliferative difuze, endo- sau extracapilare, și constă în hematurie, cilindurie și leucociturie importante.

TABELUL XV

Valorile normale ale numărului elementelor figurate prezente în urină

Metoda folosită	Stansfeld-Webb	Pe câmpul microscopului optic	Hamburger (pe minut)	Addis (pe 24 ore)
Hematii (H)	1 H/mm ³ (Bruckner 0,5 H/mm ³) (Kincaid-Smith 0,8 H/mm ³)	0-1 H la 2-3 câmpuri ($\times 400$)	1 000-1 500 H	50 000-500 000- 1 000 000 H (variază după laborator)

TABELUL XV (continuare)

Leucocite (L)	10-20 L/mm ³ (urina centrifugată) <8/mm ³ (urina necentrifugată)	1-2 L/1 câmp (× 400)	2 000-3 000 L	500 000-2 000 000 L (variază după laborator)
Cilindrii hialini (C)	1-3 C/mm ³	ocazional 0-1 C la 2-3 câmpuri (× 400) sau 1 C la 1 câmp (× 100)	50-70 C	2 000-10 000 C
Celule tubulare	—	1 pe 10 câmpuri (× 400)		

Prin sediment nefritic - nefrotic se înțelege asocierea elementelor figurate caracteristice sindromului nefritic (hematii dismorfice, cilindrii granuloși) cu unele modificări ale sedimentului urinar care sugerează sindromul nefrotic (corpi lipidici, cilindri lipidici și corpi ovali grăsoși).

În aceste cazuri debitul proteinuriei tranșează diagnosticul. Când proteinuria este >3-5 g/24 ore, se pune diagnosticul de sindrom nefrotic asociat cu sindromul nefritic. Dacă proteinuria este sub 3 g/24 ore, diagnosticul este de sindrom nefritic glomerular cu sediment "nefritic-nefrotic".

II. COMPONENTA FUNCȚIONALĂ A SINDROMULUI NEFRITIC

Componenta funcțională a sindromului nefritic este reprezentată de scăderea ratei filtrării glomerulare.

Scăderea ratei filtrării glomerulare (GFR) se diagnostichează în prezența oliguriei, scăderii clearance-ului la creatinină și creșterii creatininei și ureei serice.

În glomerulonefritele acute și subacute, precum și în perioadele active ale glomerulonefritelor cronice, scăderea GFR se produce mai ales prin *proces care reduc numărul de capilare glomerulare perfuzate și filtrante*: infiltrarea cu celule sau cu material imunologic și fibrinoid a capilarelor glomerulare, obliterarea capsulei Bowman, contracția reversibilă a celulelor mezangiale prin intermediul angiotensinei II și leucotrienelor și necroza segmentară glomerulară.

În sindromul nefritic acut, fluxul sanguin renal este normal (în 50% din cazuri) sau ușor scăzut (în 50% din cazuri). Deoarece filtrarea glomerulară este comparativ mai scăzută decât fluxul sanguin, fracția de filtrare în glomerulonefrita acută scade. Dacă glomerulonefrita acută se asociază cu insuficiență cardiacă congestivă sau hipertensiunea arterială este preexistentă, fracția de filtrare este normală.

O a doua modalitate de scădere a GFR în glomerulonefrite este reprezentată de *pierderea de nefroni* prin inflamație, tromboză sau necroză și glomeruloscleroză în cursul unor boli glomerulare acute severe și mai ales subacute și cronice.

Datorită acestor două tipuri de mecanisme, scăderea filtrării glomerulare face parte din două sindroame renale diferite: sindromul nefritic glomerular și/sau interstițial și sindromul de insuficiență renală.

Scăderea filtrării glomerulare este o componentă a sindromului nefritic acut atâta vreme cât durata ei este limitată (1-4 săptămâni), gradul scăderii filtrării glomerulare nu e mare (creatinina serică < 2,5 mg%) și creatinina nu crește progresiv peste 3 mg% în următoarele 1-4 săptămâni din momentul instalării sindromului nefritic. Dacă creatinina serică crește progresiv de-a lungul a 1-4 săptămâni din momentul instalării sindromului nefritic, atingând valori care depășesc 3-4 mg% sau dacă creatinina se dublează la fiecare 2 luni, atunci scăderea filtrării glomerulare se încadrează în sindromul de insuficiență renală acută și respectiv insuficiență renală subacută. În insuficiența renală cronică scăderea filtrării glomerulare este progresivă și mai lentă, constatându-se perioade de cel puțin 6 luni, în cursul cărora creatinina serică este relativ stabilă.

Totuși, în cursul unei glomerulonefrite cronice o perioadă activă poate fi caracterizată printr-o acutizare a sindromului nefritic, care se manifestă printr-un sediment urinar activ (hematurie, cilindrurie) și prin scăderea moderată și neprogresivă a GFR, care se recunoaște prin creșterea creatininei serice cu 0,5 mg%, peste o creatininemie bazală < 3 mg%, și cu 1 mg% la bolnavii cu o creatininemie bazală > 3 mg%.

III. COMPONENTELE CLINICE ALE SINDROMULUI NEFRITIC GLOMERULAR: HIPERTENSIUNEA ARTERIALĂ, EDEMUL, CONGESTIA CIRCULATORIE

Celelalte componente ale sindromului nefritic sunt hipertensiunea arterială, edemul și congestia circulatorie.

Fenomenul fiziopatologic care stă la baza acestor componente este retenția de sodiu și apă care duce la mărirea volumelor extracelulare (intravasculare și interstițial). Retenția de sodiu și apă este rezultatul dezechilibrului glomerulotubular din glomerulonefritele acute ("boală glomerulară difuză pe nefron intact") și/sau glomerulonefritele cronice active. Scăderea filtrării glomerulare prin procese acute inflamatorii și reabsorbția tubulară de sodiu și apă "nepotrivită" gradului filtrării glomerulare (tubii nu mai răspund la hormonul natriuretic) duc la creșterea volumului interstițial și intravascular.

Expandarea lichidelor interstițiale, care sunt transudate, duce la creșterea în greutate și edeme cu caracterele semiologice ale edemului renal (albe, moi, depresibile) localizate periorbital și la față, apoi decliv (la membrele inferioare, sacrate) și chiar generalizate, inclusiv în seroase (ascită, hidrotorax).

Edemele sunt caracteristice glomerulonefritelor active (acute și cronice în puseu activ) și sindromului nefrotic. Ele lipsesc de obicei în nefropatiile tubulo-interstițiale.

Creșterea volumului plasmatic și sanguin determină *starea de congestie circulatorie* caracterizată prin presiuni vasculare sistemice și pulmonare crescute, debit cardiac normal sau crescut, timpi de circulație și diferențe arterio-venoase de oxigen normale sau scăzute.

Manifestările clinice ale congestiei circulatorii sunt *pulmonare* (dispnee, ortopnee, stază pulmonară, edem pulmonar acut), *cardiomegalie* și/sau modificări ECG (bradicardie sau tahicardie sinusală, T negativ, edem miocardic, miocardită severă focală), HTA, encefalopatie, *edem și stază mezen-terică și abdominală* (vărsături, dureri abdominale), *anemie diluțională moderată*.

La bolnavii cu cardiomiopatii, cardiopatie ischemică sau alte boli cardiace, retenția pulmonară de origine renală a sodiului și apei din cursul glomerulonefritelor precipită decompensarea cardiacă (insuficiență cardiacă).

Diagnosticul diferențial se face și cu alte cauze de congestie circulatorie necardiacă (perfuzie rapidă intravenoasă de ser fiziologic, administrarea de doze mari de cortizon și ACTH, supraîncărcarea cu lichide la bolnavii cu oligoanurie, inclusiv cu insuficiență renală).

Diagnosticul diferențial între congestia circulatorie din glomerulonefrita acută și cea din glomerulonefrita cronică activă se face prin dozarea sodiului urinar, care este mult scăzut în glomerulonefrita acută (< 20 mEq‰), dar depășește 100 mEq‰ în glomerulonefrita cronică și prin prezența altor indicatori de boală renală bilaterală cronică.

Hipertensiunea arterială sistemică, secundară bolilor glomerulare, are 3 semnificații: prezența unei glomerulonefrite active, a unei glomeruloscleroze sau a insuficienței renale avansate.

Hipertensiunea arterială sistemică din *glomerulonefritele* acute este o componentă a sindromului nefritic acut și se datorează *expansiunii volumelor extracelulare și debitului cardiac crescut*. Rezistența vasculară periferică este normală sau puțin crescută. Renina plasmatică, aldosteronul și tonusul sistemului nervos simpatic sunt relativ suprimate sau nepotrivit de mari pentru retenția de apă și sare. În plus, expansiunea volumelor extracelulare poate duce la *creșterea sensibilității vasculare* la angiotensina II, la vasoconstricție și hipertensiune arterială, chiar în absența unei hiperreninemii.

În glomerulonefrita acută durată hipertensiunii arteriale este *scurtă*, iar creșterea este *moderată*; hipertensiunea arterială este precoce și scade odată cu debutul ameliorării diurezei.

În sindromul nefritic din *vasculitele sistemice*, ischemia renală și hiperreninemia sunt elemente patogenice importante, iar durată și gravitatea hipertensiunii arteriale sunt factori care nu se corelează numai cu leziunile renale inflamatorii de vasculită, ci și cu instalarea leziunilor vasculare cicatriceale postvasculitice sau de tip ateromatos.

Mecanismele de producere ale hipertensiunii arteriale în *glomerulonefritele cronice* și în alte glomerulopatii sunt multiple: ischemie renală, HTA renin-dependență, pierderi de nefroni și remanieri structurale cu glomeruloscleroză și arterioscleroză accelerată, insuficiență renală etc. Cel

puțin în puseele active când se găsesc modificări evidente - ale examenului de urină (proteinurie, hematurie, cilindrurie) la producerea hipertensiunii arteriale contribuie și retenția de apă și sodiu ca în glomerulonefritele acute.

În glomerulonefritele cronice și în alte glomerulopatii caracterizate prin glomeruloscleroză, hipertensiunea arterială este o componentă "facultativă" pentru diagnosticul sindromului nefritic glomerular. În aceste cazuri, hipertensiunea arterială poate face parte din sindromul de insuficiență renală cronică sau se constituie ca sindrom hipertensiv separat în glomerulopatiile care se caracterizează prin leziuni predominante de glomeruloscleroză și fără insuficiență renală avansată. În aceste boli glomerulare hipertensiunea arterială este persistentă și frecvent rezistentă la tratament.

Asocierea hipertensiunii arteriale cu sindromul nefritic cronic constituie un semn de prognostic prost.

Hipertensiunea arterială lipsește din componența sindromului nefritic interstițial acut, cu excepția nefritei acute de iradiere. În schimb, ea este frecvent întâlnită în nefritele tubulo-interstițiale cronice, inclusiv în pielonefrita cronică, dar, ca și pentru glomerulonefritele cronice, prezența ei se înregistrează ca sindrom hipertensiv, separat de sindromul nefritic interstițial, și are valoare mai ales pentru diagnosticul dintre o nefrită interstițială acută (care nu dă HTA) și una cronică (în care HTA este frecventă).

În concluzie, diagnosticul clinic de glomerulonefrită se pune în prezența sindromului nefritic cu caractere glomerulare.

Tabloul clinic al unei glomerulonefrite devine mai complex dacă se adaugă alte 1-3 sindroame renale distincte: sindromul nefrotic, sindromul de insuficiență renală și sindromul hipertensiv.

Aceste sindroame vor fi descrise în alte capitole.

În etapa clinică diagnosticul de glomerulonefrită se completează cu menționarea acestor sindroame. De exemplu: glomerulonefrită cu sindrom nefrotic (forma Ellis II sau Longcope B), glomerulonefrită cu sindrom hipertensiv (forma Ellis I sau Longcope A), glomerulonefrită cu insuficiență renală acută, subacută sau cronică.

B. TIPURI EVOLUTIVE DE GLOMERULONEFRITĂ

A doua treaptă a diagnosticului, după enunțarea posibilității de glomerulonefrită, constă în *stabilirea tipului evolutiv al bolii*. Glomerulonefrita are 3 modalități de evoluție: acută, subacută și cronică. Tipul clinic-evolutiv de glomerulonefrită are valoare prognostică și terapeutică și în parte se corelează cu modificările *histologice*, cu *etiologia* și cu unele mecanisme patogenice. În plus, încadrarea unei glomerulonefrite în unul din cele 3 tipuri evolutive constituie și o primă operație clinică de clasificare a acestei boli.

Criteriile de diagnostic pentru caracterizarea glomerulonefritei acute, subacute și cronice sunt prezentate în tabelul XVI.

Diagnosticul tipului evolutiv de glomerulonefrită

<i>Sindromul sau manifestarea clinică sau paraclinică</i>	<i>Glomerulonefrita acută</i>	<i>Glomerulonefrita subacută</i>	<i>Glomerulonefrita cronică</i>
Sindrom nefritic glomerular	+ sau ++	++ sediment telescopat	+
Sindrom nefrotic	20-30% din cazuri	25-50% din cazuri	50-75% din cazuri
Sindrom hipertensiv	25-90% din cazurii	50% din cazuri	50-70% din cazuri
Scăderea ratei filtrării glomerulare, componentă a sindromului nefritic acut	Azotemie mică (creatinina <2,5-3 mg%) cu durată scurtă (1-4 săpt.) 50% din cazuri	- azotemie mică sau moderată (< 3 mg%) dar fără semne de regresie în 1-4 săptămâni	creșteri moderate și ne-progresive ale creatininei serice cu 0,5-1 mg% față de valorile anterioare
Tipul sindromului de insuficiență renală	Insuficiență renală acută Creșterea progresivă a creatininei serice peste 3 mg%, în decurs de 1-4 săpt. 5-10% din cazuri	Insuficiență renală rapidă progresivă Dublarea creatininei serice la fiecare 2-3 luni la 100% din cazuri	Insuficiența renală cronică. Azotemie progresivă cu creșteri sensibile la intervale mai mari de 6 luni-1 an
Densitate sau osmolalitate urinară (probă de conc.)	Densitate 1018-1020 Osmolalitate: aprox. 500 mOsm./l necorelate cu scăderea GFR	Densitatea poate scădea până la izostenurie în paralel cu scăderea GFR	Densitatea poate scădea până la izostenurie în paralel cu scăderea GFR
Concentrația urinară a sodiului	< 20 mEq‰	50-60 mEq‰	>100 mEq‰
Fracția de extracție tubulară a sodiului	FeNa = 0,6%	≥7%	≥30%
Semne de congestie circulatorie	++	+	(± prezentă în perioadele active)
Prezența altor indicatori de cronicitate	—	—	+ rinichi mici, hiperparatiroidism secundar, osteoartropatie, polinevrită, prurit
N ureic în sânge/ creatinină plasmatică	>15	—	< 12
Index de IR: Na urinar mEq/l creat. ur./creat. plasm.	<1	—	>1
Tipul debutului	Debut acut	Debut acut	Debut insidios sau acut
Durata sindromului nefritic și a altor sindroame asociate	Câteva săpt. (1-4)	Prelungită peste 2-3 luni	Persistentă >1 an (2-20 ani)
Prognostic	Bun, leziuni reversibile Durata 1 an	Sever, fără tratament duce la moarte în 2-3 ani	Boală ireversibilă, prognostic variabil

I. GLOMERULONEFRITELE ACUTE

CARACTERELE CLINICE GENERALE

Glomerulonefritele acute (GNA) sunt boli care apar la orice vârstă, au debut acut (de obicei zile, mai rar 1-2 săptămâni) și o evoluție "clinică" și histologică ce se întinde pe o perioadă variabilă (de obicei câteva săptămâni, cel mult 1 an). Prevalența lor este variabilă (20-40/100 000/an).

Tabloul clinic al GNA este dominat de *sindromul nefritic glomerular acut*, la care se poate asocia un sindrom nefrotic (în 20-30% din cazuri).

Hematuria și proteinuria sunt modificările urinare cele mai frecvente (practic ele se întâlnesc în toate cazurile). Hematuria este marca sindromului urinar din GNA. Ea este microscopică (la 100% din cazuri) și frecvent macroscopică (la 30% din cazuri); hematuria macroscopică apare de obicei în cursul perioadei de debut a GNA. Hematuria se corelează cu glomerulita acută proliferativă și se caracterizează la examenul urinei prin prezența hematiilor dismorfice, asociate cu cilindrii hematici.

Proteinuria are un debit de 1-3 g/24 ore și este de tip glomerular neselectiv sau de selectivitate medie.

Hematuria și proteinuria diminuează în cursul primei luni de boală și pot persista, mult atenuate, cel mult 1 an.

Edemele și HTA sunt semnele clinice cele mai frecvente (82-85%). Edemele sunt frecvent localizate la față, ochi (dimineța) și gambe și glezne (după amiaza și seara).

Hipertensiunea arterială din GNA are de obicei valori moderate (150-170/100-115 mmHg) și se asociază cu o retinopatie minimă și congestie circulatorie (anemie diluțională, hipoalbuminemie, volume extracelulare mari, edem pulmonar).

Caracteristicile pentru GNA sunt encefalopatia cu valori tensionale moderate sau normale și edemul pulmonar acut cu debit cardiac normal.

Edemele și hipertensiunea arterială dispar după aproximativ 1-4 săptămâni.

Oliguria cu urini închise la culoare este frecventă în GNA (52%).

Din punct de vedere al azotemiei, bolnavii cu GNA se împart în 3 grupe:

- Azotemia mică (creatininemie <2,5-3 mg/dl) se întâlnește la 50% din bolnavi și se ameliorează odată cu retrocedarea proteinuriei și hematuriei. Ea este expresia biochimică a scăderii GFR, care este o componentă a sindromului nefritic acut.

- Insuficiența renală acută cu oligoanurie și azotemie mare, progresivă apare la 5-10% din bolnavi și se ameliorează după 3-4 săptămâni, cu sau fără hemodializă.

- Restul bolnavilor (aproximativ 40%) nu fac azotemie.

În tabloul clinic al GNA pot apărea și alte semne necaracteristice: dureri abdominale, anorexie, paloare, creștere în greutate, dureri lombare și febră (rar).

Alături de prezența sindromului nefritic acut, următoarele *semne paraclinice sunt indicatori de glomerulonefrită acută*:

- Densitatea urinară normală sau puțin scăzută ($\geq 1018-1020$) și osmolalitatea de cel puțin 500 mOsm/l (≥ 500 mOsm/l).
- Concentrația Na urinar scăzută (< 20 mEq/l).
- Frația de extracție tubulară a sodiului normală.
- Clearance-ul ureei scade mai mult decât clearance-ul creatininei datorită retrodifuziunii tubulare a ureei.

$$\text{Astfel, raportul } \frac{\text{N ureic plasmatic}}{\text{creatinină plasmatică}} > 15$$

- Rinichi de dimensiuni normale (ecografie, radiografie renală simplă).

Prognosticul glomerulonefritei acute este bun; se vindecă 90% din copii și 65% din adulți; mor aproximativ 1% (dintre copii) și 5% (dintre adulți și oameni în vârstă) prin encefalopatie hipertensivă, edem pulmonar și insuficiență renală acută; se cronicizează aproximativ 5% (dintre copii) și 20-30% (dintre adulți).

Bolnavii cu proteinurie mare (sindrom nefrotic) au un prognostic mai prost decât cei cu hematurie masivă.

ETIOLOGIA GLOMERULONEFRITELOR ACUTE

Tabloul clinic de GNA poate avea cauze multiple. Se descriu următoarele categorii etiologice de glomerulonefrită acută:

A. Glomerulonefrite acute postinfecțioase (bacteriene, virale și prin protozoare și paraziți).

B. Glomerulonefrite acute toxic-alergice.

C. Glomerulonefritele acute din unele boli sistemice.

D. Glomerulonefrite primitive, aparent acute, care sunt de fapt glomerulonefrite cronice active.

E. Glomerulonefrite ereditare cu debut acut (vezi tabelele XVII, XVIII, XIX).

TABELUL XVII

Glomerulonefrite acute postinfecțioase

Categoria	Microorganismul	Bolile după care apar mai frecvent
	streptococ grup A, beta-hemolitic	amigdalite acute
	pneumococ	pneumonie
	stafilococ	endocardită bacteriană pneumonie empiem abces pulmonar

TABELUL XVII (continuare)

Glomerulonefrite bacteriene	meningococ	meningită
	B. gram negativi aerobi (b. coli, Klebsiella, Haemophylus) și anaerobi	abcese viscerale ± bacteriemie
	Leptospire	leptospiroză
	Treponema pallidum	sifilis
	Salmonella	febră tifoidă
	bacil difteric	difterie
	Mycoplasma pneumoniae	pneumonie
Glomerulonefrite post-virale	virus hepatitic B	hepatita cronică activă hepatita cronică persistentă purtător de AgHB _s
	virus Epstein-Barrpost adenovirusi	mononucleoză infecțioasă infecții acute de căi aeriene superioare
	virus Coxsackie B	
	V. gripale A, B	gripă
	v. rujeolic v. varicela-zoster v. citomegalic HIV	
Glomerulonefrite parazitare	Malaria falciparum Toxoplasma Trichinella spiralis Schistosoma Filaria	malarie toxoplasmoză trichineloză schistosomiază filariază

TABELUL XVIII

Glomerulonefrite acute neinfecțioase

Toxic-alergice	Seroterapie Vaccinări Medicamente (sulfamide, chinină, aspirină, aur, amfetamine, luminal, cloroform) Înțepătură de insecte Intoxicație alimentară (ciuperci, crustacee) Toxice vegetale (iederă, stejar) Toxice industriale (tetraclorură de carbon, plumb, mercur, arseniu, hidrocarburi)
Boli sistemice	LES Purpura Henoch-Schönlein Poliangeita microscopică Granulomatoza Wegener Vasculită sistemică secundară Crioglobulinemie

TABELUL XIX

Glomerulonefrite aparent acute

glomerulonefrite cronice primitive cu debut acut, de obicei postinfecțios	- glomerulonefrite proliferative mezangiale (Berger) - glomerulonefrite mezangio-capilare
glomerulonefrite ereditare	- sindrom Alport

Diagnosticul etiologic al glomerulonefritelor acute se face cu ajutorul următoarelor repere:

A. Asocieri clinice caracteristice pentru o anumită etiologie (tabelul XX).

B. Relația temporală dintre debutul bolii infecțioase cauzale și debutul sindromului nefritic acut (tabelul XXI).

C. Valorile complementului seric și durata scăderii complementului seric (tabelul XXII).

D. Explorări paraclinice speciale pentru o anumită etiologie (tabelul XXIII).

E. Biopsia renală.

A. *Asocieri clinice cu valoare pentru diagnosticul etiologic al GNA.*
Încadrarea etiologică a unei GNA este ajutată de contextul clinic extrarenal care precede sau coexistă cu sindromul nefritic acut și de unele modificări urinare (aspectul hematuriei sau tipul insuficienței renale). Cele mai frecvente modificări clinice care au valoare pentru diagnosticul etiologic, atunci când sunt asociate cu o GNA, sunt prezentate în tabelul XX.

TABELUL XX

Asocieri clinice caracteristice în GNA

<i>Asocierea clinică sugestivă</i>	<i>Tipul afectării renale</i>	<i>Diagnostic etiologic probabil</i>
Faringo-amigdalită acută	Sindrom nefritic acut	GNA post-infecțioasă
Valvulopatie febrilă	Sindrom nefritic acut - azotemie mică-medie - hematurie microscopică sau proteinurie izolată	Glomerulonefrită acută din endocardita bacteriană
Abcese viscerale cu bacteriemie Empiem Osteomielită	Sindrom nefritic acut Insuficiență renală acută	Glomerulonefrită acută proliferativă difuză
Hematurie post-infecțioasă, eventual după faringo-amigdalită	Hematurie macroscopică unică	Glomerulonefrită acută postinfecțioasă proliferativă focală
Hematurie intra-infecțioasă	Hematurie macroscopică recidivantă	Glomerulonefrită Berger
Surditate Defecte oculare	Hematurie macroscopică recidivantă Sindrom nefritic acut postinfecțios Insuficiență renală cronică	Sindrom Alport
Vasculită sistemică Sindrom reumatoid Hemoragie alveolară	Sindrom nefritic acut Insuficiență renală acută	Glomerulonefrită acută din boli sistemice
Boala serului Toxice Medicamente	Sindrom nefritic	Glomerulonefrite acute toxice alergice

B. *Relația temporală dintre debutul bolii infecțioase cauzale și debutul sindromului nefritic acut* (tabelul XXI). GNA postinfecțioasă debutează de obicei după un interval temporal scurs de la debutul infecției cauzale cuprins între 3-4 zile și 3-4 săptămâni. Din punct de vedere practic, în fața unui tablou clinic compatibil cu diagnosticul de GNA, orice eveniment infecțios care precede acest tablou în limitele unui an de zile poate constitui cauza nefropatiei respective.

TABELUL XXI

Relația dintre etiologia GNA sau aparent acute și intervalul asimptomatic cuprins între debutul bolii infecțioase și debutul glomerulonefritei

Tipul etiologic de glomerulonefrită	Intervalul asimptomatic
Glomerulonefrita difuză acută poststreptococică	7-14 zile (de la faringoamigdalită) 7-21 zile (după piodermită) Limitele extreme ale intervalului postinfecțios 7-30 zile
Glomerulonefrita din endocardita bacteriană	De obicei la mai mult de 3-4 săptămâni de la instalarea stării febrile
Glomerulonefrita postinfecțioasă nestreptococică	5-10 zile (debut postinfecțios)
Glomerulonefrita cronică cu debut aparent acut (Berger, mezangiocapilară, sindrom Alpert)	1-4 zile (debut intrainfecțios)
Glomerulonefrita acută din bolile sistemice	În același timp cu puseul acut al bolii sistemice sau intrainfecțios (1-4 zile)

C. *Valorile complementului seric și durata scăderii complementului seric* (tabelul XXII). Complementul seric și fracțiunile sale scad temporar în cursul GNA postinfecțioase. Menținerea unor valori scăzute, pe o durată mai mare de 2 luni, indică fie persistența infecției cauzale, fie existența unei forme particulare de glomerulonefrită cronică cu complement mic (mezangiocapilară).

În glomerulonefrita lupică, scăderea complementului seric se corelează cu durata perioadei active a LES.

TABELUL XXII

Valoarea diagnostică a complementului seric pentru stabilirea etiologiei GNA

Boala	CH ₅₀ sau fracțiunea de complement scăzută (↓) sau normală(N)	Durata scăderii	Valoare diagnostică sau prognostică
Glomerulonefrita acută postinfecțioasă	CH ₅₀ ↓ C ₃ ↓, C _{1q} , C ₄ N sau ↓	2 luni	Valoare pentru diagnostic etiologic
Glomerulonefrita acută din LES	CH ₅₀ %, N C ₃ ↓, N	Variabil în funcție de durata perioadei	Valoare prognostică (scăderea cea mai mare)

TABELUL XXII (continuare)

	$C_{1q} \downarrow C_4 \downarrow$ sau N	active a bolii	se produce în glomerulonefritele proliferative cu evoluție severă)
Glomerulonefritele din PAN, boala Wegener, purpura Henoch-Schönlein	N	—	Are importanță pentru diagnosticul diferențial cu glomerulonefritele postinfecțioase
Glomerulonefritele din crioglobulinemie	$C_4 \downarrow$	Durata se corelează cu titrul crioglobulinelor (scăderea variabilă pe toată perioada activă a bolii)	Valoare diagnostică și prognostică
Glomerulonefrită cronică mezangiocapilară (membranoproliferativă cu debut aparent acut)	Tipul I: $\downarrow C_3$ constant C_{1q} , C_4 , N sau inconstant \downarrow	Pe toată durata bolii	Valoare diagnostică
	Tipul II: $C_3 \downarrow$ constant C_{1q} C_4 N	Pe toată durata bolii	Valoare diagnostică
Glomerulonefrită cronică proliferativă, mezangială, cu depozite de IgA (Berger) cu debut aparent acut și intrainfecțios	N	—	Valoare diagnostică

D. *Explorările paraclinice specifice* pentru o anumite etiologie cuprind: *analize bacteriologice* (exsudatul faringian pentru infecția streptococică, hemoculturi pentru evidențierea bacteriilor), *serologice* (ASLO, anticorpi fixatori de complement pentru un anumit microorganism), *imunochimice*, *hematologice* pentru bolile sistemice (anticorpi antinucleari, celule LE, dozări de imunoglobuline, anticorpi anticitoplasmă de neutrofil, determinarea crioglobulinelor, examenul frotiului de sânge periferic).

TABELUL XXIII

Explorări paraclinice speciale pentru o anumită etiologie

Boala	Teste specifice	Teste nespecifice
Glomerulonefrita acută poststreptococică	ASLO	$C_3 \downarrow \pm C_4 \downarrow$ IgG \uparrow , IgM \uparrow
Glomerulonefrita acută din endocardita bacteriană	Hemoculturi pozitive	$C_3 \downarrow$ IgG \uparrow , IgM \uparrow
Boala Goodpasture	Anticorpi antimembrană bazală glomerulară (anti MBG)	Anemie severă
Vasculită sistemică	c ANCA sau p ANCA	$C_3 \uparrow$, $C_4 \uparrow$ sau normale VSH \uparrow , PCR $\uparrow \uparrow$ Fosfataza alcalină \uparrow Albumine serice \downarrow IgG \uparrow IgM \uparrow Neutrofile \uparrow , trombocitoză Anemie moderată

TABELUL XXIII (continuare)

LES	Anticorpi anti dsDNA și anti Sm FAN inelar, celule LE	$C_4 \downarrow \pm C_3 \downarrow$ Anemie moderată VSH $\uparrow \pm$ PCR N sau \uparrow Leucopenie, trombocitopenie
Crioglobulinemie mixtă esențială	Crioglobuline	IgM \uparrow (paraproteine) Anemie moderată $C_4 \downarrow C_3 \downarrow$ N CH _{50%} \downarrow sau N
Sindromul Churg-Strauss	—	IgE \uparrow Eozinofilie
Purpura Henoch-Schönlein	---	IgA \uparrow Complement normal
Glomerulonefrita mezangio-capilară tip II	Factor 3 nefritic	$C_3 \downarrow C_4$ normal
Glomerulonefrita mezangio-capilară tip I	Factor 3 nefritic	$C_3 \downarrow \pm C_4 \downarrow$ $\pm C_{1q} \downarrow$
Nefropatia Berger	—	IgA \uparrow C normal

TIPURI HISTOLOGICE DE GLOMERULONEFRITĂ ACUTĂ

Glomerulonefritele acute sunt în marea lor majoritate proliferative și exsudative. Proliferarea este predominant endocapilară și mezangială (intercapilară). Formele severe de boală au și proliferări extracapilare (cu semilune la mai puțin de 50% din glomeruli).

Exsudatul glomerular sau mezangial conține neutrofile și monocite. Leziunile proliferative sunt difuze (afectează majoritatea glomerulilor) sau focale (sunt prezente la mai puțin de 50% din glomeruli). Noțiunea de proliferare segmentară se referă de obicei la leziunile proliferative mezangiale focale sau difuze.

Glomerulonefrita acută poststreptococică este de obicei proliferativă difuză sau proliferativă segmentară. Celelalte *glomerulonefrite acute* postinfecțioase nestreptococice sunt proliferative difuze sau, frecvent, focale.

Glomerulonefritele acute de etiologie virală au frecvent leziuni mixte, membrano-proliferative, iar *glomerulonefritele parazitare* sunt fie glomerulonefrite proliferative, fie glomerulonefrite membranoase.

Glomerulonefritele acute toxic-alergice au leziuni glomerulare care variază de la caz la caz: proliferative difuze sau focale, membranoase, membrano-proliferative, toate asociate cu leziuni vasculitice intrarenale.

Glomerulonefritele acute din cadrul bolilor sistemice au caractere histologice particulare. La leziunile proliferative sau mixte (membrano-proliferative) se asociază frecvent necroza fibrinoidă glomerulară cu dispoziție segmentară și semnele histologice de vasculită intrarenală.

Glomerulonefritele cronice cu debut aparent acut sunt proliferative mezangiale, cu depozite mezangiale de IgA și C (glomerulonefrita Berger) sau mezangiocapilare (membranoproliferative) tipul I sau II cu depozite

glomerulare de C₃. Ele vor fi descrise în secțiunea consacrată glomerulonefritei cronice.

La microscopia în fluorescență, în glomerulonefritele acute postinfecțioase se găsesc depozite de IgG, IgM și de complement (C₃).

Microscopia electronică evidențiază depozite subepiteliale. Etiologia streptococică recentă este sugerată de prezența așa-ziselor "humps-uri": depozite subepiteliale în formă de "dom", "cocoasă", "noduli", separate de membrana bazală prin o zonă clară de-a lungul laminei rare externe; aceste depozite conțin IgG, IgM și C₃.

Indicațiile biopsiei renale în GNA. În GNA nu se practică de rutină biopsie renală. Indicațiile acesteia sunt următoarele:

1. Hematuria macroscopică repetată de-a lungul unei perioade mai lungi de 1 an. Biopsia are scopul de a face diagnosticul diferențial dintre glomerulonefrita acută poststreptococică cu evoluție prelungită, întreținută de un focar persistent infecțios și glomerulonefrita cronică primitivă, proliferativă, mezangială, cu depozite de IgA (Berger).

Asocierea hematuriei macroscopice repetate, cu tulburări oculare și auditive la o persoană tânără impune biopsia renală pentru excluderea glomerulonefritei cronice ereditare.

2. Asocierea la tabloul de glomerulonefrită acută a unui sindrom nefrotic rezistent la corticoterapia aplicată timp de 3-4 săptămâni. Se pot diagnostica astfel glomerulonefritele cronice active (membrano-proliferative, membranoase sau cu glomeruloscleroză).

3. Insuficiența renală acută prelungită peste 2-4 săptămâni, sub hemodializă, constituie o altă indicație. Biopsia evidențiază fie glomerulonefrită subacută cu proliferare extracapilară severă, fie nefrită interstițială acută.

PATOGENIA ȘI DIAGNOSTICUL PATOGENIC AL GLOMERULONEFRITELOR ACUTE

Mecanisme patogenice

Patogenia glomerulonefritelor acute este imună. Sunt implicate cel mai frecvent (90%) reacții imune de tip III (prin complexe antigen-anticorp circulante sau formate "in situ") în glomerulonefritele acute postinfecțioase și în cele care apar în LES, purpura Henoch-Schönlein, crioglobulinemii și glomerulonefritele acute din boala serului.

Antigenele din compoziția complexelor imune sunt exogene (infecțioase, chimice) sau endogene (DNA, nucleozomi, imunoglobuline). Ele persistă în circulație un timp variabil, dar se fixează în toate cazurile în rinichi, fie odată cu complexele imune circulante, în a căror componență intră, fie sunt "plantate" în glomeruli și determină formarea "in situ" a unor complexe imune. Antigenele fixate în glomeruli conferă specificitate etiopatogenică complexelor imune, dar identificarea lor tisulară și în sânge este greu de realizat și, de cele mai multe ori, imposibilă.

Componentele complexelor imune cu funcție de anticorpi sunt mai ușor de evidențiat în sângele periferic și în glomeruli. De aceea determinarea lor este valoroasă pentru diagnosticul etiologic al GNA.

Prezența ANCA în glomerulonefrita cu alură acută din PAN și Wegener atestă participarea mecanismului imun de tip II (citotoxic).

Activarea fracțiunilor complementului pe căile clasică și alternă, coagularea intraglomerulară și/sau agregarea plachetară sunt mecanisme patologice frecvent implicate în glomerulonefritele acute. Ele urmează de obicei atacului imun asupra structurilor glomerulare.

Diagnosticul patogenic

Diagnosticul patogenic al glomerulonefritelor acute se realizează cu mijloace paraclinice. Explorările includ în cea mai mare parte determinări serologice (metode imunochimice și pentru studiul coagulării). Metodele histologice sunt utile pentru diagnosticul patogenic, dar biopsia renală are indicații limitate în GNA. În cele ce urmează enumerăm cele mai folosite mijloace paraclinice pentru diagnosticul patogenic al GNA.

A. *Metode serologice.* 1. Dozarea complexelor imune circulante (metoda de legare a C_{1q} sau cu celule Raji) indică prezența mecanismului de tip III și permite o monitorizare relativ grosieră a acestui tip de mecanism imun, sub tratament.

2. Determinarea unor componente antigenice ale acestor complexe imune (antigen HB_s).

3. Determinarea componentei - "anticorp" a complexelor imune cu valoarea diagnostică etiologică:

- ASLO, ASK-inaza, AH-ază, ADN-aza B, anticorpi antipneumococi, anticorpii antiheterofili, antitoxoplasmă, anti-DNA, sau FAN etc.;

- dozarea IgA seric (crescut în glomerulonefrita Berger și purpura Henoch-Schönlein);

- serologia pentru hepatita C, sifilis, leptospiroză, trichineloză (valoare diagnostică, etiologică).

4. Decelarea prezenței crioglobulinelor serice și determinarea componenței lor (policlonale mixte IgM, IgG sau monoclonale).

5. Evidențierea unor autoanticorpi utili pentru diagnosticul patogenic și etiologic al GNA: FAN, factorul reumatoid, anticorpii antifosfolipidici, ANCA.

6. Determinarea complementului total seric ($CH_{50\%}$) și a componentelor acestuia C_3 , C_{1q} , C_4 .

Scăderea concomitentă a celor 3 componente indică activarea complementului pe cale clasică, eveniment patogenic comun în glomerulonefrite, inclusiv în cele acute postinfecțioase. Activarea complementului pe calea alternă se întâlnește în glomerulonefritele acute poststreptococice, glomerulonefritele lupice și, ca mecanism primitiv de lezare glomerulară, în glomerulonefritele mezangiocapilare cronice primitive. Activarea complementului

pe calea alternă se diagnostichează prin evidențierea scăderii izolate a C_3 în ser (concomitent scad și properdina și C_3 proactivatorul). Dacă la această configurație imunochimică se adaugă prezența în ser a factorului nefritic C_3 (C_3 Ne F) se întrunesc argumente suficiente de diagnostic pentru glomerulonefrita cronică mezangio-capilară al cărei debut poate fi acut, postinfecțios, simulând glomerulonefrita acută poststreptococică.

B. *Informațiile oferite de biopsia renală pentru diagnosticul patogenic.*

1. Studiul în imunofluorescență al fragmentelor bioptice renale poate indica mecanismul lezional implicat.

a) Prezența mecanismului de tip III este diagnosticată prin decelarea depozitelor discontinue (granulare, în grămezi, în "cocoase" etc.) la nivelul glomerulului și/sau mezangiumului. Depozitele sunt dispuse subepitelial, subendotelial și mezangial. Depozitele sunt identificate datorită prezenței imunoglobulinelor (componenta anticorpică). La majoritatea glomerulonefritelor predomină IgG. În glomerulonefrita acută poststreptococică se adaugă IgM, în glomerulonefritele din boala Berger și purpura Henoch-Schönlein este caracteristică prezența IgA, iar în LES pot fi decelate toate cele trei imunoglobuline.

Antigenul din complexul imun aflat în depozitele glomerulare se detectează mult mai greu decât anticorpul. În acest scop eluatele de fragmente renale pot fi tratate în medii chimice speciale care rup legăturile antigen-anticorp, și antigenele astfel eliberate vor fi decelate prin metode imunochimice.

b) Prezența IgE în glomeruli a fost semnalată în unele glomerulonefrite alergice.

c) Prezența de depozite glomerulare de IgA în mezangiu este o condiție esențială pentru diagnosticul glomerulonefritei Berger.

d) Prezența de depozite glomerulare în mezangium și glomeruli alcătuite exclusiv din C_3 și properdină arată activarea predominantă a complementului pe calea alternă.

2. În glomerulonefritele acute postinfecțioase prezența unui număr mare de monocite și macrofage în glomeruli, pe secțiuni examinate cu microscopul optic, indică patogenia bolii (mecanism de tip IV), dar și probabilitatea cronicizării acesteia în urma unui proces de glomeruloscleroză (indicație prognostică).

Trebuie subliniat că în glomerulonefritele acute biopsia renală nu se face în scopul decelării mecanismului patogenic. Indicația ei are practic rațiuni diagnostice și eventual terapeutice.

C. *Diagnosticul coagulării intraglomerulare.* Coagularea intraglomerulară însoțește mecanismele imune în majoritatea glomerulonefritelor acute, subacute și cronice, cu excepția glomerulonefritelor membranoase idiopatice. Participarea fenomenelor de coagulare intraglomerulară la lezarea glomerulilor este importantă în glomerulonefritele subacute. În plus, acest mecanism este independent și joacă rol patogenic major - în glomerulopa-

tiile din unele boli sistemice care nu sunt histologic glomerulonefrite, dar clinic se manifestă cu sindrom nefritic și insuficiență renală acută sau rapid progresivă (sindromul hemolitic uremic, purpura trombocitopenică, sclerodermia, hipertensiunea arterială malignă, toxemia gravidică).

Coagularea intraglomerulară se diagnostichează prin evidențierea materialului fibrinoid în glomeruli prin imunofluorescență (depozite subendoteliale și extracapilare) și prin dozarea produșilor de liză ai fibrinogenului (FDP) în sânge și urină. În glomerulonefritele acute postinfecțioase, aceste determinări nu se fac obișnuit. Astfel de explorări sunt indicate atunci când glomerulonefrita aparent acută capătă o alură severă, cu insuficiență renală rapid progresivă sau insuficiență renală prelungită sau se însoțește de anemie microangiopatică, trombocitopenie sau anticorpi antifosfolipidici.

DIAGNOSTICUL DIFERENȚIAL AL GLOMERULONEFRITELOR ACUTE

Diagnosticul diferențial al GNA poate fi relativ simplu, dar în multe cazuri este complex. Vor fi trecute în revistă principalele afecțiuni renale care intră în diagnosticul diferențial al GNA.

1. *Glomerulonefrita subacută* (rapid progresivă) și *glomerulonefrita cronică* (tabelul XVI).

Glomerulonefrita subacută are debut acut și un "sindrom urinar" bogat: proteinurie mare (2-3 g/24 ore sau sindrom nefrotic) și sediment telescopat. Prezența HTA este variabilă în funcție de etiologie. Concentrația urinară a sodiului este mai mare decât cea din GNA (fracția de extracție tubulară a sodiului este $\geq 7\%$). Durata sindromului nefritic și a celorlalte sindroame asociate acestuia este mai lungă decât a sindromului nefritic acut (peste 2-3 luni). Marca clinică a glomerulonefritelor subacute este insuficiența renală rapid progresivă, iar modificarea histologică caracteristică este glomerulita proliferativă extracapilară difuză.

Glomerulonefrita cronică are o evoluție mai lungă de 1-2 ani și se caracterizează prin prezența insuficienței renale cronice și a altor indicatori de nefropatie cronică.

2. *Nefrita interstițială acută*. Diagnosticul se bazează în special pe operația de diferențiere a sindromului nefritic glomerular de sindromul nefritic interstițial (tabelul XI), pe datele de anamneză (care pot evidenția acele cauze care produc mai des nefrita interstițială acută) și, mai rar, pe aspectul biopsiei renale. Biopsia renală se indică atunci când insuficiența renală acută asociată cu sindromul nefritic acut este severă și prelungită.

3. Prezența sindromului hipertensiv poate aduce în discuție diagnosticul diferențial cu *hipertensiunea arterială accelerată cu nefroangioscleroza malignă*.

În glomerulonefrita acută, hipertensiunea arterială este moderată, volumul extracelular este mărit, retinopatia este minimă, renina plasmatică este normală. În nefroangioscleroza malignă, bilanțul sodiului este negativ,

bolnavii au hipovolemie, renina plasmatică este crescută, retinopatia este severă și se poate asocia anemie hemolitică microangiopatică.

4. Insuficiența renală acută severă impune diagnosticul diferențial cu *necroza tubulară acută*.

Pe lângă anamneză, diagnosticul diferențial se bazează pe o serie de modificări paraclinice.

Glomerulonefrita este o boală a glomerulului "pe nefron intact"; ca urmare densitatea urinară este normală sau puțin scăzută (1018-1020), osmolaritatea urinară este mai mare decât cea a plasmii (≥ 500 mOsm/l), fracția de extracție tubulară a sodiului este $< 1\%$, concentrația urinară de sodiu este scăzută (< 20 mEq%).

În necroza tubulară acută, urina este izostenurică (300-400 mOsm/l) FeNa = 3-7%, iar sodiul urinar este comparativ mai crescut (50-60 mEq/l). Sedimentul urinar conține rare hematii și leucocite, cilindri granuloși bruni și celule tubulare.

5. Cele mai grele probleme de diagnostic diferențial apar în prezența *modificărilor urinare izolate*: hematurie microscopică sau macroscopică sau proteinurie.

Glomerulonefritele acute care se manifestă numai prin hematurie sau proteinurie izolate sunt: glomerulonefritele proliferative focale poststreptococice, glomerulonefritele infecțioase nestreptococice, inclusiv din endocardita bacteriană, și unele glomerulonefrite acute din cadrul unor boli sistemice (LES și purpura Henoch-Schönlein).

Proteinuria izolată din glomerulonefritele acute nu are caracter ortostatic, poate fi evidențiată și în cursul repausului și debutează postinfecțios în glomerulonefritele acute de etiologie infecțioasă și intrainfecțios sau asociată cu alte manifestări extrarenale, în bolile sistemice.

În felul acesta se exclud proteinuriile ortostatice și cele tranzitorii sau funcționale (de efort, de stres, din insuficiența cardiacă congestivă).

Debitul proteinuriei este mediu, 1-3 g/24 ore, pattern-ul este glomerular, de obicei neselectiv și durata variază de la 2-3 luni până la un an.

Peste 1-2 ani persistența proteinuriei izolate impune diagnosticul diferențial cu glomerulonefrită cronică primitivă, glomerulonefrita cronică sau glomerulopatia cronică din LES, nefroangioscleroză, diabet zaharat și amiloidoză, cu nefropatia interstițială cronică (în acest caz proteinuria este de tip tubular) și proteinuria prerenală (mielom). Diagnosticul se face prin manifestările clinice și paraclinice caracteristice bolilor enumerate și/sau biopsie renală. Biopsia se practică de obicei în prezența unei proteinurii izolate de cauză neclară, persistentă, mai mult de 2 ani și cu un debit > 2 g/24 h.

Diagnosticul de glomerulonefrită acută vindecată cu defect trebuie evitat, dacă el nu e susținut de examenul histologic al biopsiei renale făcut cu microscopul optic, microscopul electronic și microscopul în fluorescență.

Hematuria izolată, neasociată cu proteinurie, apare rar în glomerulonefritele acute difuze, dar se poate întâlni mai des în unele glomerulonefrite proliferative focale. Ea poate fi microscopică sau macroscopică și

frecvent intermitentă, spre deosebire de proteinuria izolată care este cu debit mic sau mediu și constantă.

Prezența dismorfismului eritrocitar și a cilindrilor hematici sunt semne certe de sindrom nefritic glomerular (glomerulonefrită) și scutesc bolnavul de alte explorări paraclinice care intră în algoritmul de diagnostic al unei hematurii.

În practică se pot întâlni următoarele situații:

- a) Hematuria a fost diagnosticată recent.
- b) Hematuria izolată și de obicei microscopică persistă în prelungirea unui sindrom nefritic acut diagnosticat ca glomerulonefrită.
- c) Hematuria este macroscopică și recidivantă.

În prima eventualitate (a) diagnosticul diferențial cuprinde toate cauzele de hematurie izolată. În ordinea frecvenței acestor cauze, glomerulopatiile se situează pe locul cinci după: litiaza urinară, bolile prostatei, tumorile renovezicale și tuberculoză (tabelul XXIV).

TABELUL XXIV

Cauzele hematuriilor izolate (enumerare în ordinea frecvenței)

1. Litiaza urinară
2. Bolile prostatei
3. Tumorile renovezicale
4. Tuberculoza
5. Bolile glomerulare și tubulointerstițiale (vezi tabelul XXV)
6. Infarctul renal, necroza papilară, tromboza venoasă renală
7. Chisturi renale, boala polichistică, boala chistică medulară
8. Rinichi cu medulară spongioasă
9. Sindrom hemoragipar

În absența semnelor clinice caracteristice pentru bolile enumerate în tabelul XXIV, precum și în absența dismorfismului eritrocitar sau a cilindrilor hematici, planul de explorare cuprinde ecografia renală și urografia, cistoscopia și tomografia computerizată și/sau arteriografia și, în final, biopsia renală. Aceasta trebuie practică după excluderea unei surse renale de hemoragie care nu este glomerulonefrită sau nefropatia tubulointerstițială (chiste, tumori, malformații vasculare).

A doua eventualitate (b) se referă la bolnavii cu glomerulonefrită acută, care rămân cu hematurie microscopică după dispariția celorlalte componente ale sindromului nefritic acut. Persistența hematuriei peste 2 ani de la debutul glomerulonefritei este compatibilă cu diagnosticul de glomerulonefrită acută vindecată cu defect sau de glomerulonefrită cronică. De obicei, biopsia renală se indică dacă se instalează progresiv sindromul de insuficiență renală și dacă se asociază în timp cu o proteinurie > 2 g/24 ore.

Hematuria macroscopică recidivantă (C) poate fi produsă de următoarele nefropatii bilaterale:

- glomerulonefrita cronică proliferativă mezangială tip Berger, alte glomerulonefrite proliferative mezangiale, hematuria familială, sindromul Alport.

Diagnosticul pozitiv al acestor boli va fi prezentat în secțiunea de glomerulonefrite cronice.

TABELUL XXV

Bolile glomerulare și tubulointerstițiale care se manifestă cu hematurie izolată macroscopică

1. Glomerulonefrita acută proliferativă focală poststreptococică
2. Glomerulonefrita proliferativă acută difuză (rar)
3. Glomerulonefrita proliferativă mezangială, cu depozite de IgA și C (Berger)
4. Alte glomerulonefrite proliferative mezangiale (purpura Henoch-Schönlein, LES)
5. Sindromul Alport, boala Fabry
6. Hematuria familială Rogers (sindrom de membrană glomerulară subțire)
7. Nefrita tubulointerstițială acută (după antibiotice)
8. Nefroangioscleroza malignă (rar)
9. Drepanocitoza

FORME PARTICULARE ETIOLOGICE DE GLOMERULONEFRITĂ ACUTĂ

Glomerulonefrita difuză acută poststreptococică

Etiopatogenie. Boala este mai frecventă între 4-17 ani, dar poate apărea la orice vârstă: 5% din bolnavi au vârsta mai mică de 2 ani, iar 10% au peste 40 ani. Bărbații sunt afectați de 2 ori mai des decât femeile. *Agentul etiologic este streptococul betahemolitic* din grupul A. Glomerulonefrita apare de obicei după o faringoamigdalită acută streptococică (streptococ tip 12), piodermite (streptococ tip 2, 4, 49, 52, 57), dar și după infecții streptococice ale plămânului sau osului (pneumonii sau osteomielite). Formele subclinice sunt de patru ori mai frecvente decât cele manifeste.

Tipurile de streptococ care dau glomerulonefrită nu produc de obicei reumatism articular acut. Tipurile 1, 3, 6 pot determina cazuri sporadice de reumatism articular acut sau glomerulonefrită acută. Incidența glomerulonefritei acute poststreptococice în grupul persoanelor care fac infecții streptococice este variabilă (0-40%), pe când incidența reumatismului articular acut este relativ constantă (2-3%). Foarte rar apar glomerulonefrite după infecții cu streptococi din grupa C.

Debutul glomerulonefritei acute se produce după un interval asimptomatic scurs de la începutul infecției faringoamigdalene sau cutanate (1-4 săptămâni).

Mecanismul patogen prin care streptococul produce boala este imun și e declanșat prin complexe antigen-anticorp circulante sau formate "in situ" (în glomeruli) (tipul III de reacție imunologică).

Antigenul din complex este asemănător cu proteina M din membrana plasmatică a streptococului și cu alte antigene streptococice: endostreptosina, o proteină cu activitate streptokinazică ("nephritic strain-associated protein"), o proteină care fixează plasmina și care este un precursor al exotoxinei pirogenice B. Aceste antigene au mare afinitate față de structurile glomerulului, se "plantează" în glomeruli în faza inițială a infecției streptococice și declanșează după 10-14 zile formarea de anticorpi, care se fixează la rândul lor pe antigenele respective. Complexele imune formate "in situ" alterează permeabilitatea membranelor bazale glomerulare și favorizează fixarea în glomeruli a altor complexe imun circulante. În plus, neuraminidaza streptococică desializează moleculele de IgG, care, fixate pe glomeruli datorită proprietăților cationice, generează anticorpi anti IgG. În acest fel amorsarea unor mecanisme autoimune intensifică formarea de CI "in situ".

Activarea complementului se produce pe ambele căi (clasică și alternă), ceea ce duce la scăderea în ser a $CH_{50\%}$, a tuturor fracțiunilor complementului (C_{1q} , C_3 , C_4) și a properdinei. Se postulează și o a treia cale de activare a complementului ("calea lectinei"). Punctul ei de plecare este o lectină care leagă manoză și care se fixează pe unele antigene streptococice plantate în glomeruli și activează complementul. Scăderea complementului seric total și a fracțiunilor sale este temporară (maxim 2-3 luni) și nu are valoare prognostică. Complexele imune circulante pot fi crescute timp de câteva săptămâni și se pot decela crioglobuline mixte policlonale în titru mic.

Glomerulonefrita acută poststreptococică se asociază frecvent cu HLA-B₁₂.

Diagnosticul etiologic. a) *Determinarea anticorpilor dirijați contra unor componente antigenice streptococice:*

- ASLO crește la 1-3 săptămâni după infecția streptococică și poate rămâne crescută 3-6 luni la 50% din bolnavi. Tratamentul precoce cu antibiotice al infecției streptococice poate face ca titrul ASLO să fie scăzut în momentul debutului glomerulonefritei. Aproximativ 30% din streptococii de tip 12 nu produc streptolizină, fapt ce reduce din valoarea diagnostică a titrului ASLO.

Titrul anticorpilor antiendostreptolizină rămâne crescut mai multe luni (până la un an).

- Anti-nicotinamid-adenin-dinucleotidaza (crește după faringoamigdalită streptococică), antidezoxiribonucleaza B și antihialuronidaza (cresc după piodermită) pot fi dozate dacă titrul ASLO este normal.

- Testul la streptozim determină global toți acești anticorpi anti-streptococici.

b) *Culturile bacteriene* din exsudatul faringian sau din leziunea tegumentară sunt pozitive în momentul declanșării glomerulonefritei la 25% din bolnavii care nu au luat antibioticul potrivit.

Diagnosticul pozitiv și diferențial. Glomerulonefrita acută difuză poststreptococică constituie modelul clinic al unei glomerulonefrite acute. Principalele ei caractere clinice și paraclinice sunt prezentate în tabelul XVI în secțiunea care tratează caracterele clinice ale GNA.

Diagnosticul diferențial este necesar în următoarele situații clinice:

1. Evoluția gravă cu insuficiență renală rapid progresivă impune diagnosticul diferențial cu glomerulonefrita subacută (de obicei prin biopsie renală).

2. Persistența hematuriei sau proteinuriei peste 2 ani după debutul GNA obligă la excluderea glomerulonefritei cronice (eventual prin biopsie renală).

3. Persistența sindromului nefrotic peste 2-3 luni necesită efectuarea unei biopsii renale pentru a exclude o glomerulonefrită cronică primitivă (biopsia furnizează indicații terapeutice și prognostice).

4. La unii bolnavi, în prima săptămână de boală, apar modificări umorale care impun diagnosticul diferențial cu o glomerulonefrită dintr-o boală sistemică colagen-vasculară. Pe lângă VSH-ul și proteina C reactivă crescute, apare frecvent factorul reumatoid și uneori se decelează crioglobulinemie, anticorpi anticolagen IV și anticorpi anticardiolipinici. În glomerulonefrita activă poststreptococică toate aceste modificări sunt pasagere și se șterg spontan după 1-2 săptămâni de la debutul bolii.

Cazurile latente de glomerulonefrită acută poststreptococică sunt frecvente în epidemiile de faringoamigdalită streptococică. Se apreciază că alături de un caz de glomerulonefrită poststreptococică cu tablou clinic caracteristic pot exista 3-4 cazuri de glomerulonefrită acută latentă. Aceste cazuri nu pot fi diagnosticate decât prin dozarea albuminuriei (microalbuminurie).

Prognosticul este mai bun la copiii și adulții tineri, la bolnavii cu piodermită decât la cei cu faringoamigdalită streptococică, la bolnavii fără proteinurie mare și la formele histologice cu proliferare endocapilară focală.

Complicațiile bolii sunt encefalopatia, edemul pulmonar acut, insuficiența renală acută și cronicizarea.

Există și elemente histologice utile pentru formularea prognosticului, dar în glomerulonefrita acută poststreptococică și în general în glomerulonefritele acute care nu sunt de etiologie lupică, biopsia nu se indică cu un asemenea scop. Acestea sunt:

- Prezența la examenul cu microscopul în fluorescență a unor depozite glomerulare de IgG de tip "mezangial" (predominant în mezangium) și "în cer înstelat" (focal în mezangium și în peretele capilarelor) sugerează un prognostic mai bun, decât tipul "în ghirlandă" și "lobular" care se asociază mai frecvent cu sindrom nefrotic și o evoluție spre cronicizare.

- Infiltrarea masivă a glomerulilor cu macrofage sugerează evoluția spre glomeruloscleroză și cronicizare.

Glomerulonefrita acută din endocardita bacteriană

Endocardita bacteriană dă 2 tipuri de complicații renale: glomerulonefrita acută proliferativă (focală sau difuză) și infarctul renal postembolic. Cele 2 tipuri de leziuni pot coexista. Glomerulonefrita are patogenie imună. Ea este secundară complexelor imune depuse în glomeruli, în a căror componență se găsesc antigene bacteriene.

Manifestările clinice dominante ale glomerulonefritei din endocardita bacteriană sunt sindromul nefritic și sindromul de insuficiență renală. Hipertensiunea arterială și sindromul nefrotic sunt rare.

Glomerulonefritele acute proliferative focale din endocardita bacteriană se caracterizează clinic, printr-un sindrom nefritic acut compus din hematurie microscopică și proteinurie mică (≤ 1 g/24 ore). Azotemia este mică și neprogresivă. Debutul sindromului nefritic poate fi diagnosticat la 3-4 săptămâni după instalarea stării febrile.

O parte din glomerulonefritele focale sunt latente și nu pot fi diagnosticate decât prin depistarea microalbuminuriei.

Leziunea histologică precoce din glomerulonefrita endocarditei bacteriene este focală, segmentară, proliferativă și necrotică, înglobând un material eozinofil asemănător unui trombus. Acest aspect l-a determinat pe Löhlein să interpreteze leziunea de glomerulonefrită focală ca având patogenie embolică.

Glomerulonefritele acute proliferative difuze au un prognostic sever. La hematuria microscopică și la proteinuria medie (1-2 g/24 ore) se adaugă sindromul de insuficiență renală care poate evolua sever la 3-4% din bolnavii cu endocardită bacteriană, care decedează prin uremie.

Dozarea complementului seric ($CH_{50\%}$ și mai ales C_3) are valoare diagnostică pentru glomerulonefritele din endocardita bacteriană. Valorile mici ale C_3 persistă atât timp cât infecția nu e controlată și insuficiența renală nu se ameliorează.

Hematuria macroscopică nu apare în glomerulonefrita din endocardita bacteriană ca manifestare a sindromului nefritic glomerular. Prezența hematuriei macroscopice în cursul evoluției endocarditei bacteriene are două explicații: infarct renal embolic sau nefrită interstițială acută medicamentoasă.

Glomerulonefrita se asociază atât cu endocardita bacteriană acută, cât și cu endocardita bacteriană subacută, apariția sa nefiind corelată cu tipul evolutiv de endocardită bacteriană. În ultimele decade a scăzut frecvența endocarditei bacteriene subacute cu streptococ viridans și a crescut numărul endocarditelor bacteriene acute cu germeni agresivi (stafilococ, bacili gram negativi).

În endocardita bacteriană acută stafilococică incidența clinică a glomerulonefritei acute este de 40-80%, iar în endocardita bacteriană subacută cu streptococ viridans ea poate ajunge la 90%.

Alte glomerulonefrite acute postinfecțioase

În cursul *abceselor viscerale bacteriene*, în cursul unui empiem sau unei osteomielite pot apărea glomerulonefrite acute proliferative cu evoluție severă determinată de asocierea insuficienței renale acute. Complicația renală are de obicei prognostic bun și retrocedează după antibioterapie.

Bolnavii cu *șunturi cerebrale ventriculo-atriale infectate* fac glomerulonefrită acută cu sindrom nefrotic, dar fără insuficiență renală acută severă.

Pneumoniile bacteriene sau atipice (cu mycoplasma, de exemplu) se pot complica cu glomerulonefrite acute prin complexe imune, cu prognostic bun.

Infecția cu virus hepatitic B dă două tipuri de afectare renală aparent acute: glomerulonefrita membranoasă sau membranoproliferativă și poliarterita microscopică. Glomerulonefrita membranoasă este mai frecventă la copii; se manifestă cu sindrom nefrotic și hipertensiune arterială și regresează spontan în decurs de 1 an. Evoluția spre insuficiență renală cronică este rară. La adult, glomerulonefrita este membranoproliferativă și mai rar membranoasă; sindromul nefrotic și HTA sunt frecvente (50%) și cronicizarea de asemenea (20%). Bolnavii au în sânge transaminaze crescute, AgHB_s, anticorpi anti HB_c, antigen HB_e, C₃ și C₄ scăzute, CIC crescute și leziuni histologice de hepatită cronică activă și de glomerulonefrită membrano-proliferativă, cu sau fără exsudat, asemănătoare cu glomerulonefrita mezangio-capilară idiopatică, tipul I și III. În glomeruli se găsesc depozite de IgG, C₃ și antigen HB_e, iar la microscopul electronic particule "virus like". Poliangeita de vase mici renale poate evolua ca o glomerulonefrită rapid progresivă.

Infecția cu virus hepatitic C dă de obicei glomerulonefrită mezangio-capilară cronică cu debut aparent acut. Modificările serologice constau în prezența de crioglobuline de tip II, CIC crescute și C₄ scăzut. În glomeruli se găsesc depozite de IgG, IgM și C₃, structuri "crioglobulin-like" și nu se evidențiază particule "virus-like".

Infecția cu HIV dă o glomerulonefrită cu sindrom nefrotic fără hiperlipidemie și fără HTA, cu evoluție severă spre insuficiență renală acută sau subacută care duc la moartea bolnavului într-un an de la debut, în pofida hemodializei. Corticoterapia scade proteinuria pasager, iar zidovudina (AZT) nu este eficientă. Tipul histologic cel mai frecvent este glomeruloscleroza focală și segmentară, cu aspectul caracteristic de glomerul colabă la microscopul optic. Asocierea leziunilor histologice de glomeruloscleroză focală și segmentară cu incluzii tubulo-reticulare în endoteliul vascular și în celulele interstițiale la microscopul electronic pune diagnosticul histologic de nefropatie SIDA. ADN-ul HIV poate fi evidențiat în țesutul renal. Mai rar, infecția cu HIV se asociază cu glomerulonefrite acute proliferative difuze sau mezangiale.

Luesul secundar și congenital dă o glomerulonefrită acută cu sindrom nefrotic, caracterizată histologic prin leziuni membranoase, cu depozite

granulare, subendoteliale și subepiteliale de IgG și C₃ și prezența treponeimei în interstițiu și tubi. După instituirea tratamentului cu penicilină, proteinuria dispare la 2-6 săptămâni și CIC se normalizează.

Plasmodium malariae dă o glomerulonefrită membranoasă cu sindrom nefrotic (proteinurie neselectivă și hipercolesterolemie), hematurie macroscopică, tensiune arterială normală și insuficiență renală cu evoluție severă în 4-5 ani cu tot tratamentul etiologic. Parazitul este decelabil în sânge la 75% din cazuri, iar antigenul parazitar în rinichi la 25% din bolnavi. *Plasmodium falciparum* dă o glomerulonefrită proliferativă mezangială latentă clinic sau manifestă, cu sindrom nefrotic și evoluție favorabilă (dispare la 4-6 săptămâni de tratament).

Glomerulonefritele difuze acute neinfecțioase (toxic-alergice)

Glomerulonefritele difuze acute neinfecțioase sunt boli rare. Clinic se caracterizează printr-un sindrom nefritic care poate apărea în condiții etiologice definite:

- seroterapie (ser antitetanic, antigangrenos, antiveninos);
- vaccinări (antitifică, antipoliomielitică);
- medicamente (aspirină, săruri de aur, chinină, sulfamide);
- intoxicații alimentare (crustacee, ciuperci);
- toxice industriale (Pb, Hg, arsenic, tetraclorură de carbon);
- anestezice (cloroform).

Manifestările clinice sunt variabile: sindrom nefritic cu hematurie micro- sau macroscopică, hematurie sau proteinurie izolate, sindrom nefrotic sau insuficiență renală acută. Intervalul de timp scurs între acțiunea evenimentului etiologic și debutul glomerulonefritei este variabil; el este scăzut (3-7 zile după seroterapie, vaccinări, intoxicații alimentare și unele toxice) și este mai lung după unele medicamente (săruri de aur și penicilamină). Patogenia este imună și/sau toxică. Leziunile histologice sunt variate: proliferative, focale și segmentare, membrano-proliferative sau de tip vasculitic.

Glomerulonefritele acute focale și segmentare (GNAFS)

GNAFS constituie un grup de GNA care au în comun aspectul histologic. Acesta constă în proliferare endocapilară, cu distribuție focală și segmentară (predominant mezangială sau la periferia glomerulului). Grupul de GNAFS este neomogen din punct de vedere etiologic și evolutiv.

Tabloul clinic se corelează numai parțial cu leziunile glomerulare. El este dominat de manifestările urinare: proteinuria este de tip glomerular și cu debit mic (sub 1-2 g/24 ore), iar hematuria este microscopică; hematuria macroscopică este frecventă în prima săptămână de la debut și poate recidiva pe durata sindromului nefritic acut (2-3 luni). Edemele și HTA lipsesc, oliguria este rară, iar IR apare numai în unele tipuri etiologice de GNAFS.

Debutul sindromului nefritic este de obicei intra- sau postinfecțios precoce (la 4-5 zile).

Etiologia GNAFS cuprinde 3 grupe de cauze: *infecțioase, toxico-alergice și bolile colagen-vasculare* (LES, purpura Henoch-Schönlein, alte vasculite sistemice).

Din punct de vedere *clinic* GNAFS postinfecțioase (streptococice sau nestreptococice) și toxico-alergice evoluează fără edeme, HTA și insuficiență renală, au proteinurie sau hematurie izolate și de multe ori hematurie macroscopică. Ele se vindecă în marea majoritate a cazurilor. GNAFS din LES, purpura Henoch-Schönlein și alte vasculite au prognostice diferite de la un caz la altul și se pot complica cu insuficiență renală subacută și acută. În aceste cazuri leziunile glomerulare constau în necroză fibrinoidă și proliferare extracapilară segmentară și/sau vasculită intrarenală.

Patogenia este imună și este dependentă de etiologie (vezi capitolul "Patogenia și diagnosticul patogenic al GNA").

Predomină mecanismele imune de tip III (cu activarea complementului pe calea clasică sau alternă). Mecanismele toxice, alergice sau ischemice sunt mai rare.

Diagnosticul diferențial este necesar la cazurile cu debut intrainfecțios (când trebuie diferențiate de o glomerulonefrită cronică primitivă cu debut aparent acut) sau cu hematurie recidivantă (când diagnosticul diferențial se face cu glomerulonefrită cronică proliferativ mezangială Berger).

Evoluție. Opiniile nefrologilor despre evoluția GNAFS sunt diferite și decurg din caracterul neomogen al acestui grup de glomerulonefrite.

Unii admit că evoluția GNAFS duce "de regulă" spre vindecare, alții (Hamburger) cred că GNAFS reprezintă o formă de trecere spre glomerulonefritele cronice.

De aceea în formularea prognosticului unui bolnav cu GNAFS trebuie folosite următoarele repere practice:

- evoluția unei GNAFS este practic imprevizibilă dacă nu i se cunoaște etiologia;
- formele clinice recidivante sau cu proteinurie și hematurie izolate, persistente mai mult de 1 an evoluează spre cronicizare;
- leziunile histologice de glomeruloscleroză sau de proliferare extracapilară sunt indicatori de prognostic prost.

TRATAMENTUL GLOMERULONEFRITELOR ACUTE

Tratamentul GNA are în vedere următoarele obiective:

- profilaxia bolii și a recăderilor;
- regimul igienico-dietetic;
- tratamentul etiologic (antiinfecțios);
- tratamentul patogenic;
- tratamentul complicațiilor (congestia circulatorie și insuficiența renală).

1. **Profilaxia GNA** se limitează practic la GNA postinfecțioase. Tratamentul corect al oricărei infecții acute care se poate complica cu o GNA sau care poate genera o recidivă la un bolnav care a avut o GNA, precum și tratamentelor focarelor cronice de infecție constituie cele mai importante mijloace profilactice.

Sunt necesare de asemenea cunoașterea criteriilor de vindecare a unei GNA și dispensarizarea bolnavilor 1-2 ani după diagnosticul vindecării clinice.

2. **Tratamentul igienico-dietetic.** Repausul la pat se indică în cursul primelor 3-4 săptămâni de boală și atâta timp cât bolnavul are edeme, HTA, azotemie. Reducerea eforturilor fizice se recomandă încă 2-3 luni după dispariția sindromului nefritic acut. Regimul alimentar este normo-caloric (≥ 35 Kcal/kg). Se impune o restricție proteică (0,5 g/kg) 10-14 zile, de sare (2-3 g NaCl/zi) o lună și de lichide (500 ml + un volum egal cu volumul de urină) la bolnavul oliguric. În formele cu congestie circulatorie simptomatică (edeme, dispnee, edem pulmonar acut) se scade cantitatea de lichide administrate sub 500 ml/zi. Bolnavul trebuie monitorizat zilnic prin măsurarea diurezei și cântărire.

3. **Tratamentul antiinfecțios** vizează tratamentul bolii infecțioase care a produs glomerulonefrita (amigdalită streptococică, endocardită bacteriană, abces visceral etc.). Durata tratamentului antiinfecțios depinde de localizarea și etiologia infecției care a cauzat glomerulonefrita. De exemplu pentru o infecție amigdaliană streptococică durata tratamentului cu penicilină sau eritromicină este de 10-14 zile, iar pentru o endocardită bacteriană durata tratamentului este de 4-6 săptămâni. În practică se obișnuiește ca la prezentarea unui bolnav diagnosticat cu "glomerulonefrită acută" să se administreze penicilina G 1-1,6 mil./24 ore, penicilină V sau eritromicină 2 g/zi timp de 10 zile, chiar dacă nu există dovezi clinice, bacteriologice sau serologice de infecție streptococică.

Focarele infecțioase supurate vor fi drenate chirurgical fără întârziere. Amigdalectomia este contraindicată în prima lună după debutul glomerulonefritei acute, dar se poate efectua în luna 3-4 după debutul acesteia, dacă sindromul urinar este persistent.

Tratamentul profilactic al noilor infecții streptococice la un bolnav care a avut glomerulonefrită acută, prin administrare de lungă durată de benzatinpenicilină (moldamin) 1,2 mil. u. i. la 10 zile sau de eritromicină 1 g/zi, se aplică la unii bolnavi care fac frecvent infecții faringoamigdalene acute asociate cu hematurie și/sau proteinurie și la care amigdalectomia este contraindicată. De regulă, nu se fac tratamente profilactice antistreptococice prelungite, la GNA vindecate.

4. **Tratamentul patogenic.** Se aplică în 2 împrejurări:

a) Asocierea sindromului nefrotic indică de obicei corticoterapia: Prednison 0,5-1 mg/kg corp timp de 3-4 săptămâni, apoi scăderea lentă, odată cu obținerea remisiunii.

b) Glomerulonefritele acute din bolile sistemice (LES, purpura Henoch-Schönlein, crioglobulinemia, vasculite). Acestea sunt tratate conform schemelor terapeutice specifice (corticoterapia ± Ciclofosamidă sau Imuran, plasmafereză etc.).

5. **Tratamentul congestiei circulatorii.** Edemele se tratează cu furosemid (40 mg/zi) sau acid etacrinic (50 mg/zi). Doza de furosemid poate fi crescută dacă creatinina serică este >2,5-3 mg.

HTA medie sau severă trebuie tratată în două trepte. Dacă furosemidul nu reduce valorile tensionale crescute, se adaugă un al doilea medicament din grupa simpaticoliticelor centrale (clonidina, moxonidina) sau un vasodilatator direct (hidralazina) sau un blocant de calciu (amlodipina). Beta blocantele au o eficiență redusă în HTA din glomerulonefrita acută, iar blocanții enzimei de conversie (captopril, enalapril, lisinopril etc.) se administrează numai dacă HTA nu a putut fi redusă prin mijloacele de mai sus și dacă creatinina serică nu depășește 2-3 mg%.

Criza hipertensivă se tratează cu diazoxid sau hidralazină i. v.

La bolnavii cu insuficiență cardiacă digoxinul se administrează dacă bolnavul are o boală cardiacă organică la care se asociază glomerulonefrita.

Encefalopatia din glomerulonefrita acută se tratează cu furosemid ± nitroprusiat de Na ± sulfat de Mg.

6. **Insuficiența renală acută**, deși foarte rară, necesită supraveghere specială.

Oligoanuria recentă (1-2 zile) se tratează cu furosemid.

Hemodializa are două indicații în glomerulonefrita acută:

- insuficiența renală acută severă (oligoanurie prelungită peste 3 zile, azotemie mare, hiperpotasemie);

- sindromul de congestie circulatorie cu retenție de apă, necontrolabilă cu diuretice.

Ședințele de dializă se prelungesc până reapare diureza. Acest răspuns favorabil se produce după 4-7-10 zile de la debut. Prolungirea peste 2 săptămâni a oligoanuriei indică o posibilă eroare de diagnostic; de obicei este vorba de o glomerulonefrită subacută proliferativă extracapilară și necesită efectuarea unei biopsii renale.

II. GLOMERULONEFRITELE SUBACUTE (RAPID PROGRESIVE)

DEFINIȚIE. CLASIFICARE

Glomerulonefritele subacute sau rapid progresive se caracterizează prin prezența sindromului nefritic glomerular prelungit, cu durata mai lungă de 2-3 luni, asociat cu insuficiență renală rapid progresivă și leziuni histologice de glomerulonefrită proliferativă difuză extracapilară. Glomerulonefritele subacute sunt urgențe medicale datorită prezenței insuficienței renale rapid progresive la toate cazurile. Din punct de vedere etiologic și imunopa-

tologic ele constituie un grup neomogen; unitatea acestui grup este dată de leziunile proliferative extracapilare (semilune) și insuficiența renală rapid progresivă. Glomerulonefritele rapid progresive (GRP) reprezintă 2-5% din totalul glomerulonefritelor. Apar la orice vârstă (2-87 ani) și sunt mai frecvente la bărbați (2/1).

Clasificarea GNRP se face după criteriile etiologice (GNRP primitive și secundare), imunopatologice (în funcție de prezența și aspectul depozitelor glomerulare de imunoglobuline și complement vizibile în imuno-fluorescență) și patogenice.

Principalele grupe etiologice de GNRP sunt prezentate în tabelul XXVI, iar clasificarea imunopatologică și patogenică a GNRP este figurată în tabelul XXVII.

TABELUL XXVI

Clasificarea etiologică a GNRP

<i>Grupa etiologică</i>	<i>Boala</i>
GNRP postinfecțioase	<ul style="list-style-type: none"> - Infecții streptococice - Endocardita bacteriană - Shunt ventriculo-atrial infectat - Supurații viscerale
GNRP chimice (toxico-alergice)	<ul style="list-style-type: none"> - Rifampicină - Hidralazină - D Penicilamină - Allopurinol - Heroină - Hidrocarburi - Silicon
Boli sistemice	<ul style="list-style-type: none"> - Boli colagen - Vasculite - Crioglobulinemie mixtă esențială - Sindromul Goodpasture - Carcinoame (colon, plămân, vezica urinară, prostată) - Limfoame
GNRP primitive	-
GN cronice primitive complicate cu GNRP	<ul style="list-style-type: none"> - GN proliferativă mezangială cu depozite de IgA (Berger) - GN mezangio-capilară - GN membranoasă

Fiecare grupă etiologică este neomogenă din punct de vedere al aspectului imunopatologic și al mecanismului patogenic. De exemplu GNRP care apar în cursul bolilor sistemice pot avea modificări imunopatologice (depozite granulare, lineare sau absente) și mecanisme patogenice (complexe imune, anticorpi anti-membrană bazală glomerulară, ANCA) variate.

De asemenea același aspect imunopatologic (GNRP pauciiimune) se întâlnește în GNRP de etiologii diferite (GNRP din cursul vasculitelor sistemice sau GNRP primitive cu și fără ANCA).

Corelații mai precise se pot face între patternul imunopatologic și mecanismul patogenetic dominant al GNRP (tabelul XXVII). Coagularea intraglomerulară este un mecanism asociat oricărei GNRP, indiferent de mecanismul patogenetic dominant.

TABLOUL CLINIC

Sindromul nefritic este prezent la toate cazurile de GNRP. Dintre componentele lui se remarcă proteinuria mare: 2-3 g/24 ore sau sindrom nefrotic (acesta e mai frecvent decât în glomerulonefrita acută), hematuria microscopică sau macroscopică, numărul mare de cilindri hematici și granuloși și leucocituria sterilă (sediment telescopat și sediment nefritic-nefrotic).

TABELUL XXVII

Clasificarea imunopatologică și patogenică a GNRP

Modificarea glomerulară vizibilă la microscopia în fluorescență	Mecanismul patogenetic dominant	Coagularea intraglomerulară (depozite de fibrină în glomeruli, FDP în sânge și urină)
Depozite granulare de Ig și C	Complexe imune	+
Depozite lineare de Ig și C	Anticorpi antimembrană bazală glomerulară	+
Absența depozitelor de Ig și C (GNRP pauciiimune)	ANCA în sânge	+

În glomerulonefrita subacută primitivă, hipertensiunea arterială poate lipsi, iar atunci când este prezentă, este secundară sindromului de congestie circulatorie. În glomerulonefritele subacute din vasculitele sistemice, HTA poate fi severă și accelerată și evoluează ca sindrom independent de sindromul nefritic.

Durata sindromului nefritic din glomerulonefritele subacute depășește durata medie a sindromului nefritic acut fiind de obicei >2-3 luni.

Insuficiența renală rapid progresivă se definește prin dublarea creatininei serice la fiecare 2-3 luni sau scăderea clearance-ului la creatinină cu 50% în cursul aceluiași interval temporal. În paralel cu azotemia rapid progresivă se constată scăderea densității și osmolalității urinare așa încât, atunci când clearance-ul la creatinină a scăzut la 25-30 ml/min și creatinina serică depășește valori de 4-5 mg%, urina devine și rămâne izostenurică (D:1010-1011), iar osmolalitatea este de aproximativ 300 mOsm/l.

Dimensiunile rinichilor sunt normale sau crescute (ecografie, radiografie renală simplă).

Evoluția glomerulonefritelor subacute este severă: fără tratament după 2 ani mor aproximativ 80-90% din bolnavi. De aceea formularea unui diagnostic cât mai exact (pozitiv, diferențial, etiologic, patogenetic și histologic) este o operațiune urgentă. Ea se bazează pe 2 categorii de explorări paraclinice:

1. Un complex de teste serologice, caracteristice pentru diferitele tipuri etiopatogenice de glomerulonefrită rapid progresivă.

2. Biopsia renală, examinată cel puțin cu microscopul optic și în imunofluorescență.

ETIOLOGIA ȘI DIAGNOSTICUL ETIOLOGIC AL GLOMERULONEFRITELOR RAPID PROGRESIVE (SUBACUTE)

GNRP cu etiologie cunoscută (secundare) se clasifică în 3 grupe etiologice: GNP postinfecțioase, GNRP de cauză chimică și GNRP din bolile sistemice.

Sindromul Goodpasture este încadrat de majoritatea nefrologilor în grupa care cuprinde GNRP din bolile sistemice, datorită tabloului clinic caracteristic (nefropatie subacută cu hemoragie pulmonară), deși etiologia sa poate fi și chimică (D Penicilamină, hidrocarburi).

GNRP primitive (cu etiologie necunoscută) se separă după criterii imunopatologice (tipul depozitelor glomerulare de Ig și C₃) și patogenice (prezența în sânge a complexelor imune, a anticorpilor antimembrană bazală glomerulară sau ANCA).

A. Glomerulonefritele subacute postinfecțioase sunt: post-streptococice, după sau în cursul unei endocardite bacteriene, după shuntul ventriculo-atrial infectat sau în cursul evoluției unui abces visceral. Ele se caracterizează histologic, prin proliferarea extracapilară difuză, asociată cu proliferarea endocapilară difuză sau focală. Patogenic este implicat tipul III de reacție imună.

Modificările imunochimice constau în prezența de CIC crescute, crioglobuline mixte, policlonale, în titru variabil, CH₅₀% și C₃ și C₄ inconstant, scăzute. În glomerulonefritele subacute poststreptococice ASLO este crescut. Hemoculturile pot fi pozitive în endocardita infecțioasă și în shuntul ventriculo-atrial infectat.

Frecvența glomerulonefritei subacute postinfecțioase la adult este relativ mare (1/4 din glomerulonefritele rapid progresive).

B. Glomerulonefritele subacute de etiologie chimică (toxico-alergice) se produc în timpul tratamentului cu Rifampicină, Hidralazină sau Penicilamină, în cursul consumului de heroină, după expunerea la hidrocarburi.

Glomerulonefritele după Penicilamină și după hidrocarburi se pot asocia cu hemoptizii. Mecanismele patogenice implicate în aceste glomerulonefrite sunt variate și în parte cunoscute, dând acestei grupe etiologice un caracter neomogen. Este vorba de un mecanism patogenic de tip III în glomerulonefrita produsă de heroină și de tip II în glomerulonefrita produsă după expunerea la hidrocarburi și după hidralazină.

C. Glomerulonefritele subacute din cursul unor boli sistemice. Reprezintă 50% din glomerulonefritele rapid progresive (tabelul XXVIII).

TABELUL XXVIII

Boli sistemice care evoluează cu glomerulonefrite rapid progresive

1. Boli de collagen (LES, poliartrita reumatoidă)
2. Vasculite sistemice primitive:
 - granulomatoza Wegener
 - poliarterita vaselor mici
 - purpura Henoch-Schönlein
 - sindromul Churg-Strauss
 - arterita cu celule gigante
 - arterita Takayasu
 - sindromul Behçet
3. Crioglobulinemia mixtă esențială
4. Neoplasme
 - carcinoame
 - limfoame

Patogenia acestor glomerulonefrite subacute cuprinde următoarele mecanisme:

1. Tipul III de răspuns imun, prin complexe imune circulante (LES, purpura Henoch-Schönlein, crioglobulinemie mixtă esențială, neoplasme).
2. Tipul II de răspuns imun prin anticorpi anticitoplasmă de neutrofil (poliarterite, granulomatoza Wegener).

ANCA sunt determinați prin metoda fluorescenței indirecte și sunt de tip citoplasmatic difuz: C ANCA, dirijați împotriva unei proteinaze (protează 3, elastază sau antigene 27-29 KD) ale neutrofilului și de tip perinuclear P ANCA (antimieloperoxidaze).

Diagnosticul etiologic al acestor glomerulonefrite se face cu ajutorul unor explorări de laborator (tabelul XXIX).

TABELUL XXIX

Explorările serologice și hematologice utile pentru diagnosticul etiologic al glomerulonefritelor rapid progresive

<i>Boala</i>	<i>Teste specifice</i>	<i>Teste nespecifice</i>
Glomerulonefrita subacută poststreptococică	ASLO	C ₃ ↓ ± C ₄ ↓ IgG↑, IgM↑
Glomerulonefrita subacută din endocardita bacteriană și shuntul ventriculo-atrial	Hemoculturi pozitive	C ₃ ↓ IgG↑, IgM↑
Sindrom Goodpasture	Anticorpi antimembrană bazală glomerulară (antiMBG)	Anemie severă
Vasculită sistemică	- C ANCA sau - P ANCA - Anticorpi antifosfatază alcalină	C ₃ ↑, C ₄ ↑ sau normale VSH↑, PCR↑ Fosfataza alcalină↑ Albumine serice↓ IgG↑ IgM↑ Neutrofilie, trombocitoză Anemie moderată
LES	Anticorpi anti dsDNA și anti Sm FAN inelar, celule LE	C ₄ ↓ ± C ₃ ↓ Anemie moderată VSH↑ ± PCR↑ moderat Leucopenie, trombocitopenie

TABELUL XXIX (continuare)

Crioglobulinemie mixtă esențială	Crioglobuline	IgM↑ (paraproteine) Anemie moderată C ₄ ↓ C ₃ N CH _{50%} ↓
Sindromul Churg-Strauss	—	IgE↑ Eozinofilie
Purpura Henoch-Schönlein	—	IgA↑, complement normal
Glomerulonefrita mezangiopilară tip II	Factor 3 nefritic	C ₃ ↓ C ₄ normal
Glomerulonefrita mezangiopilară tip I	Factor 3 nefritic	C ₃ ↓ ± C ₄ ↓ ± C _{1q} ↓
Nefropatia Berger	—	IgA↑ C normal
Glomerulonefrita rapid progresivă idiopatică	Anticorpi anti MBG sau P ANCA	Crioglobuline Produși de liză ai fibrinogenului în sânge și urină↑ C normal

Menționăm că în tabelul XXIX sunt incluse toate tipurile etiologice de glomerulonefrită rapid progresivă.

Prezența C ANCA sau P ANCA la un bolnav cu glomerulonefrită subacută este un argument pentru diagnosticul pozitiv de vasculită sistemică, dă indicații terapeutice (asocierea la corticoterapie a ciclofosfamidei și plasmaferezei) și ajută la monitorizarea activității bolii și a răspunsului terapeutic.

D. GNRP din sindromul și boala Goodpasture (vezi și capitolul din vol. I - "Bolile pulmonare").

Asocierea dintre glomerulonefrita proliferativă cu semilune și hemoragia pulmonară a fost remarcată pentru prima oară de Ernest Goodpasture în 1919. În 1950 Stanton introduce noțiunea de "Sindrom Goodpasture", care desemnează asocierea clinică a glomerulonefritei rapid progresive cu hemoragia pulmonară. Ulterior s-a văzut că grupul bolnavilor cu "sindrom Goodpasture" nu este omogen. El cuprinde boli diferite cu mecanisme imunopatologice deosebite.

Bolile în al căror tablou clinic există și acest sindrom sunt înregistrate în tabelul XXX.

TABELUL XXX

Bolile cu glomerulonefrită subacută asociată cu hemoragie pulmonară

- Boala Goodpasture
- Unele vasculite sistemice primitive (granulomatoza Wegener, poliarterita vaselor mici, sindromul Churg-Strauss, purpura Henoch-Schönlein, sindromul Behçet)
- Boli de colagen: LES
- Crioglobulinemia mixtă esențială
- Reacții toxice la Penicilamină

Din tabelul XXX sunt excluse afecțiunile care pot produce insuficiența renală și hemoragia pulmonară, în care substratul afectării renale nu este o glomerulonefrită proliferativ extracapilară cu semilune (tromboembolismul pulmonar și renal, plămânul uremic, scleroza sistemică progresivă, granulomatoza limfoidă etc.).

Substratul imunopatologic al bolilor din tabelul XXX este variat:

1. Anticorpi antimembrană bazală glomerulară ("boala Goodpasture")
2. ANCA (vasculite sistemice primitive)
3. Complexe imune circulante (LES, purpura Henoch-Schönlein).

Aceasta a făcut ca să se limiteze aplicarea apocrifului "Goodpasture" la următoarea triadă: *glomerulonefrită rapid progresivă + hemoragie pulmonară + anticorpi antimembrană bazală glomerulară*.

Această asociere se numește boala cu anticorpi antimembrană bazală glomerulară (anti MBG) sau boala Goodpasture.

Patogenie. În boala Goodpasture sunt implicate două tipuri de mecanisme imune: tip II și tip IV.

a) Baza patogenică a bolii Goodpasture o constituie anticorpii anti MBG. Acești autoanticorpi sunt dirijați contra "antigenului Goodpasture" care a fost localizat pe un component structural major al MBG, colagenul de tip IV.

Moleculele acestuia formează o rețea tridimensională, comună tuturor membranelor bazale. Fiecare moleculă este structurată ca un triplu helix de lanțuri α , de obicei 2 lanțuri α_1 și un lanț α_2 .

În unele membrane bazale specializate, cum este și MBG, pot exista încă 4 lanțuri $>\alpha$ (α_3 - α_6) care formează o rețea asemănătoare. Autoanticorpii se fixează pe domeniul carboxil terminal (NC₁) al lanțului α_3 al colagenului IV. Antigenul este desemnat α_3 (IV) NC₁. Gena care codifică sinteza antigenului Goodpasture a fost denumită COL 4 A₃, a fost recent clonată și secvențializată și este localizată pe cromozomul 2.

Anticorpii anti MBG se fixează și pe alte membrane bazale: membranele bazale ale tubilor distali și ale capsulei Bowman, membranele bazale alveolare și ale plexului coroid, pe ochi (cristalin, choroidă și retină) și pe cohlee. Acest patern de distribuție explică și tabloul clinic: de obicei glomerulonefrită subacută cu hemoragie pulmonară, la care se adaugă, mai rar, convulsii și demență (datorită tulburărilor în producerea LCR prin afectarea plexului coroid) și afectare retiniană.

Fixarea pulmonară de autoanticorpi este inconstantă. Experimental și în clinică, afectarea pulmonară este legată de lezarea prealabilă a epitelului alveolar: la fumători, după expunerea la hidrocarburi și după infecții virale respiratorii.

Fixarea glomerulară a anticorpilor este favorizată de structura fenestrată a endoteliului glomerular și este mult mai constantă decât fixarea alveolară.

Cu mare probabilitate superproducția de autoanticorpi este dependentă de celule T helper-antigen specifice. Ca și în alte boli autoimune boala

Goodpasture se asociază cu unele gene HLA de clasa II: HLA-DR₂ (DRW 15) (la 80% din pacienți) și HLA-DR₄ și niciodată cu DR₁ și B₇. Bolnavii cu clasa HLA II DR₂ și HLA I - B₇ fac o glomerulonefrită severă.

Baza genetică a producției de autoanticorpi este susținută și de constatarea că în bolile cu anticorpi anti MBG există un haplotip particular al imunoglobulinelor (Gm 1, 2, 21(axg)) care este prezent la 54% din bolnavi.

Lezarea membranelor bazale glomerulare duce la rupturi de capilare, pătrunderea în spațiul Bowman a mononuclearelor fagocite, trombocitelor și a moleculelor plasmatică care constituie surse de factori de creștere și de coagulare, care stimulează hiperplazia epitelului capsulei Bowman ducând la formarea semilunelor și a depozitelor de material fibrinoid. Prezența unui număr mare de semilune cu mult material fibrinoid arată gravitatea afectării capilarelor glomerulare.

b) Intervenția directă în lezarea tisulară renală a mecanismului de tip IV, mediat celular, este sugerată de infiltrarea glomerulilor și interstițiului cu celule T și macrofage.

Etiologie. Incidența anuală a bolii cu anticorpi anti MBG este de 0,5-1 per milion. Boala Goodpasture și glomerulonefrita primitivă cu anticorpi anti MBG constituie 5% din cazurile de glomerulonefrită și 2% din bolnavii cu insuficiență renală terminală. Bărbații sunt afectați mai frecvent decât femeile.

Etiologia acestor manifestări este insuficient cunoscută.

Există sigur o bază genetică care determină prezența în MBG a antigenului Goodpasture și un răspuns particular prin autoanticorpi la intervenția unor factori de mediu sau a altor stări patologice favorizante: infecții virale, gripă, expunerea la hidrocarburi, la fumul de tutun, apariția unor cazuri după tratamentul bolii Hodgkin sau după o nefropatie obstructivă tratată cu litotripsie.

Tablou clinic. Vârsta bolnavilor este cuprinsă între 5-80 ani, dar pentru boala Goodpasture există aglomerări de bolnavi în jurul vârstei de 30 ani și în jur de 60 ani. Debutul bolii este mai frecvent primăvara și la începutul verii.

La mulți bolnavi anamneza decelează prodrome, de durată variabilă, de tip gripal sau reumatoid.

Simptomatologia renală constă dintr-un sindrom nefritic (hematurie și proteinurie constante, hipertensiune arterială la 1/3 din cazuri). Sindromul nefrotic este rar; el nu are practic timp să apară fiind devansat de sindromul de insuficiență renală. Aceasta are de obicei alură rapid progresivă. În unele cazuri insuficiența renală are aspect acut și fulminant (se ajunge la uremie în câteva zile).

Simptomatologia pulmonară constă în hemoptizii de intensitate variată și dispnee, asociate sau nu. Acuzele pulmonare pot preceda afectarea renală cu câteva luni, mai rar ani.

Examenul fizic depinde de intensitatea hemoragiei alveolare. El poate fi normal sau evidențiază tahipnee, cianoză, crepitante multe, răspân-

dite difuz. Radiologic apar infiltrate bilaterale hilare, "vătoase", simetrice și care nu respectă scizurile. Infiltratele dispar fără sechele radiologice în câteva zile. Diagnosticul hemoragiei alveolare este uneori mai greu de făcut decât diagnosticul afectării renale, deoarece, pe de o parte hemoptizia poate lipsi (hemoragie alveolară subclinică), iar pe de altă parte manifestările ei clinice sunt comune cu acelea ale unor pneumonii de etiologie infecțioasă sau cu ale plămânului congestiv (în stările de hiperhidratare).

Captarea CO corectată (KCo) este un test util pentru diagnosticul hemoragiei alveolare care se modifică chiar înainte de apariția infiltratului vizibil radiologic.

Hemoglobina liberă în alveole determină valori crescute ale KCo, sau cel puțin o creștere cu 30% față de valorile bazale.

Pentru diagnostic sunt utile și bronhoscopia și biopsia pulmonară transbronșică. Examenul histologic al acestor biopsii evidențiază hemoragie alveolară, macrofage cu hemosiderină și hiperplazia celulelor alveolare. Peretele alveolar e îngroșat de edem, infiltrat inflamator și fibroză. Examenul în imunofluorescență poate evidenția depozite lineare focale de IgG în zonele cu hemoragie alveolară, dar poate fi și negativ.

Anemia severă este al treilea sindrom asociat afectării renale și pulmonare. Ea este secundară, în special hemoragiei intrapulmonare și poate constitui un indicator important al hemoragiei alveolare fără hemoptizie, dacă bolnavul nu este în insuficiență renală oligurică.

Diagnosticul pozitiv se folosește de următoarele argumente:

1. Tabloul clinic de sindrom Goodpasture.
2. Prezența de anticorpi anti MBG în sânge determinați prin metode radioimunologice, ELISA sau imunofluorescență indirectă. Anticorpii sunt prezenți devreme în cursul evoluției bolii, dar dispar din circulație după 1-2 luni, se fixează în rinichi, unde au un timp de înjumătățire de câteva luni.
3. Biopsia renală poate evidenția autoanticorpi și după dispariția acestora din circulație. La examenul microscopic în fluorescență se găsesc depozite lineare de-a lungul membranei bazale glomerulare de IgG și C₃, mai rar de IgA și IgM, depozite de fibrină în semilune; uneori apar și depozite focale, lineare, de-a lungul membranei bazale tubulare distale.

E. Glomerulonefrita rapid progresivă idiopatică (primitivă)

Este modelul anatomo-clinic al glomerulonefritelor subacute și constituie aproximativ $\frac{1}{4}$ din acestea. Apare la tineri și adulți până la vârsta de 50 ani, este de 2 ori mai frecventă la bărbați și nu apare la copii înainte de prepubertate, vârsta la care este mai frecventă glomerulonefrita acută post-streptococică.

O parte din bolnavi descriu un prodrom asemănător cu o infecție acută virală (febră, mialgii, artralгии, lombalgii, dureri abdominale).

Tabloul clinic este dominat de 2 sindroame: sindromul nefritic și sindromul de insuficiență renală rapid progresivă. Hipertensiunea arterială este absentă sau cu valori ușor crescute, iar prezența sindromului nefrotic este posibilă, dar mai tardivă.

Fracțiunile complementului seric sunt normale, ca și properdina și C₃-proactivatorul. Prezența crioglobulinemiei policlonale și a produșilor de liză ai fibrinogenului în cantitate mare în sânge și urină sunt semne de prognostic prost.

Patogenic glomerulonefritele subacute idiopatice se împart în două grupe cu caractere imunopatologice distincte și cu unele implicații prognostice și terapeutice.

1. *Glomerulonefritele subacute cu anticorpi antimembrană bazală glomerulară* (50% din glomerulonefritele subacute idiopatice). Acest tip de anticorpi pot fi decelați în sânge și în rinichi cu o metodologie specifică. Din punct de vedere imunopatologic glomerulonefritele sunt încadrate în boala cu anticorpi antimembrană bazală glomerulară. De aceea, unii nefrologi le consideră ca manifestarea renală a unei boli Goodpasture fără simptomatologie pulmonară. Aceste glomerulonefrite au un prognostic prost dacă tratamentul nu se instituie înaintea apariției oliguriei sau înainte de creșterea creatininei serice la valori > 6 mg%. De asemenea plasmafereza trebuie făcută intensiv și monitorizată cu ajutorul titrului anticorpilor serici anti-MBG.

2. *Glomerulonefritele subacute primitive fără depozite intra-glomerulare de Ig și C (pauciimune)* constituie cealaltă jumătate a glomerulonefritelor subacute idiopatice. O parte din aceste glomerulonefrite au anticorpi circulanți de tip P ANCA (anticorpi antimieloperoxidază sau anticorpi perinucleari) și/sau leziuni de necroză segmentară în glomeruli. Din punct de vedere imunopatologic cele două caractere le apropie de poliarterita de vase mici. De aceea, unii autori le consideră ca vasculite sistemice primitive de vase mici cu manifestare unică, renală.

Prognosticul glomerulonefritelor cu P ANCA este mai bun decât al glomerulonefritelor subacute cu anticorpi anti MBG și al glomerulonefritelor subacute fără ANCA, chiar dacă tratamentul (corticoterapie, ciclofosamidă, plasmafereză) este început la valori ale creatininei serice mai mari de 5-6 mg%.

F. **Glomerulonefrite cronice primitive complicate cu o GNRP.** În cursul evoluției unor tipuri de glomerulonefrită cronică idiopatică, sindromul de insuficiență renală cronică se poate transforma într-un sindrom de insuficiență renală rapid progresivă. Acestei metamorfoze clinice îi corespunde histologic apariția unor leziuni proliferative extracapilare cu semilune care afectează aproape jumătate din totalitatea glomerulilor; cu alte cuvinte glomerulonefrita cronică idiopatică se complică cu o GNRP.

Aceste glomerulonefrite cronice primitive aparțin următoarelor 3 tipuri histologice:

1. Glomerulonefrita mezangioproliferativă cu depozite de IgA și C (boala Berger).

2. Glomerulonefrita mezangiocapilară cu depozite glomerulare de IgG, IgA și C.

3. Glomerulonefrita membranoasă.

Primele 2 tipuri sunt mai frecvente la adult și se produc prin complexe imune circulante sau formate "in situ" (tipul III de reacție imună). Cel

de-al treilea tip este mai frecvent la copii și evoluează din punct de vedere imunopatologic în 2 etape: leziunea membranoasă inițială produsă de complexe imune formate "in situ" se complică cu proliferare extracapilară și anticorpi antimembrană bazală glomerulară.

TIPURI HISTOLOGICE DE GLOMERULONEFRITE RAPID PROGRESIVE

Glomerulonefritele rapid progresive idiopatice se caracterizează la microscopul optic prin proliferare extracapilară cu formarea semilunelor în a căror structură intră celulele parietale ale capsulei Bowman, macrofage și produși de liză ai fibrinogenului.

Histologic, prognosticul bolii este funcție de mărimea semilunelor și de numărul glomerulilor cu semilune. Prognosticul este prost (mortalitate mare după 1 an) dacă mai mult de 70% din glomeruli au semilune și majoritatea semilunelor sunt mari. Prognosticul este bun dacă semilunele sunt mici și proliferarea extracapilară afectează mai puțin de 50% din glomeruli (focală). Fibrozarea semilunelor se poate produce rapid (câteva săptămâni), ceea ce poate duce la un fals diagnostic de glomerulonefrită cronică.

Glomerulonefritele subacute postinfecțioase se caracterizează prin proliferare extracapilară, endocapilară sau/și mezangială.

Glomerulonefritele subacute din unele boli sistemice (LES, purpura Henoch-Schönlein, crioglobulinemie, vasculite sistemice, PAN, poliarterita de vase mici, granulomatoza Wegener) cumulează leziuni proliferative extracapilare, endocapilare, mezangiale și de vascularită intrarenală. Leziunile de vascularită intrarenale sunt cu necroză fibrinoidă, iar leziunile necrotice de capilarită glomerulară sunt segmentare.

Microscopia în imunofluorescență a biopsiilor renale (MIF) împarte glomerulonefritele subacute în 3 tipuri imunohistologice care corespund unor mecanisme diferite de imunopatogenează a inflamației glomerulare.

Tipul I se caracterizează prin prezența de depozite granulare de IgG și C în capilarele glomerulare și în semilune (glomerulonefritele subacute mediate prin complexe imune). Distribuția acestor depozite de Ig sau C dă și indicații diagnostice. Astfel:

- în glomerulonefritele subacute poststreptococice sunt depozite de C₃, IgG și IgM;
- în glomerulonefritele mezangiocapilare domină C₃;
- în glomerulonefritele Berger și în purpura Henoch-Schönlein domină IgA;
- în LES se găsesc depozite de IgG, C₃, C_{1q}, IgM și IgA.

În tipul II se includ glomerulonefritele subacute cu anticorpi anti MBG și se găsesc depozite lineare de IgG și C.

În tipul III de glomerulonefrite subacute nu se găsesc depozite de material imunologic (Ig și C) în glomeruli (pauciiimune).

Corelația între leziunile descrise la microscopul optic și la MIF este redată în tabelul XXXI. Datele descrise în tabel provin din studiul a 1 500

biopsii renale consecutive în laboratorul de nefropatologie al Universității Carolina de Nord, SUA.

TABELUL XXXI

Corelații între leziunile descrise la microscopul optic și MIF în glomerulonefritele cu evoluție rapid progresivă

Leziunea histologică la M.O.	Frecvența pe 1 500 biopsii	Tipul I la MIF	Tipul II la MIF	Tipul III la MIF
Glomerulonefrite proliferative extracapilare cu semilune la > 50% din glomeruli	5%	38%	12%	50%
Glomerulonefrite proliferative extracapilare fără necroză glomerulară	11%	30%	10%	60%
Glomerulonefrite proliferative extracapilare cu necroză glomerulară	36%	49%	2%	49%
Glomerulonefrită cu arterită la biopsie	1%	19%	0	81%
Glomerulonefrită extracapilară cu proliferare endocapilară	15%	44%	5%	51%

Din cifrele înscrise în tabelul XXXI rezultă următoarele:

- glomerulonefritele subacute pauciimune constituie aproximativ 50% din totalul diferitelor tipuri histologice de glomerulonefrite cu evoluție rapid progresivă și domină numeric (80%) atunci când se asociază leziuni de arterită renală;

- glomerulonefritele cu anticorpi anti MBG, sunt mai puțin frecvente (10-20%);

- glomerulonefritele prin complexe imune au o frecvență variabilă (20-40%), fiind mai mică pentru glomerulonefritele subacute din cadrul vasculitelor sistemice și mai mare pentru glomerulonefritele subacute secundare altor boli (postinfecțioase, boli de colagen, glomerulonefrita primitivă prin CIC).

Microscopia electronică pune în evidență gradul de distrugere a membranei bazale glomerulare, polimeri ai fibrinei dispuși între celulele semilunelor, în capilarele glomerulare trombozate și în zonele de necroză fibrinoidă și intensa marginație leucocitară de-a lungul MBG și a celulelor endoteliale. Configurația și distribuția depozitelor electronodense din componenta complexelor imune glomerulare ajută la diagnosticul diferitelor tipuri de glomerulonefrite subacute:

- în glomerulonefritele poststreptococice depozitele sunt răspândite subepitelial și/sau mezangial;

- în LES depozitele sunt voluminoase și depuse predominant subendotelial, iar în formele mai puțin severe predominant mezangial;

- în glomerulonefritele subacute severe prin C.I., depozitele sunt multiple și dispuse difuz în glomerul (subcapilar, subendotelial, mezangial).

Biopsia renală este o metodă utilă pentru diagnosticul etiopatogenic al glomerulonefritelor subacute. Indicațiile ei sunt: insuficiența renală acută prelungită și insuficiența renală rapid progresivă.

DIAGNOSTICUL PATOGENIC AL GLOMERULONEFRITELOR SUBACUTE

Diagnosticul patogenetic trebuie făcut de urgență și folosește metodele de laborator deja descrise în secțiunea despre diagnosticul etiologic al glomerulonefritelor subacute (tabelul XXIX) și datele oferite de biopsia renală (examinată în imunofluorescență).

Intervenția coagulării intravasculare și intraglomerulare în patologia leziunilor se diagnostichează prin:

a) demonstrarea prezenței materialului fibrinoid în semilune și în capilarele glomerulare prin imunofluorescență directă (biopsii renale);

b) prezența în cantitate crescută a produșilor de liză ai fibrinei (FDP) în sânge și urină. Numai în glomerulonefritele subacute există un paralelism între FDP în sânge și urină și mărirea depozitelor intraglomerulare de fibrină în glomeruli. În insuficiența renală avansată de orice cauză FDP pot fi creșcuți în urină (defect renal de catabolizare) fără ca rata producerii lor să fie crescută.

DIAGNOSTICUL DIFERENȚIAL

Diagnosticul diferențial al glomerulonefritelor subacute este relativ ușor.

1. Diferențierea de GNA cu insuficiență renală acută prelungită și GN cronică cu insuficiență renală rapid progresivă se face cu ajutorul datelor sintetizate în tabelul XVI și prin biopsie renală.

2. Tabloul clinic de glomerulonefrită subacută poate fi împrumutat și de alte nefropatii care nu sunt din punct de vedere histologic glomerulonefrite proliferative extracapilare (GNRP). Aceste nefropatii sunt:

a) Nefrita interstițială acută. Istoricul indică prezența unei cauze de nefrită tubulo-interstițială acută (medicamente, septicemii, hiperuricemii), sedimentul urinar se caracterizează prin piurie și eozinofilurie, dar biopsia renală este elementul hotărâtor pentru diagnostic (tabelul XI).

b) Hipertensiunea arterială esențială accelerată sau malignă, nefroangioscleroza accelerată post partum, purpura trombotică trombocitopenică, sindromul hemolitic uremic și scleroza sistemică progresivă, au caractere clinice sugestive și se asociază cu anemie hemolitică microangiopatică și uneori trombocitopenie. Modificările histologice constau în necroză fibrinoidă în glomeruli și arteriole, edem arteriolar și tumefierea subendotelială a capilarelor glomerulare.

c) Ateroscleroza sistemică cu embolizare multiplă renală cu colessterol prezintă hematurie și scăderea C₃ seric, semne de ateroscleroză sistemică, livedo reticularis.

TRATAMENT

Tratamentul etiologic vizează tratarea oricărei cauze demonstrabile.

Tratamentul patogenic constă în: corticoterapie, imunosupresie și plasmafereză intensivă. Aceste mijloace ameliorează prognosticul bolii dacă sunt efectuate precoce (înainte de instalarea oligoanuriei sau a azotemiei mari).

a) Tratamentul inițial în boala cu *anticorpi anti MBG* (sindromul și boala Goodpasture, glomerulonefrita cu anticorpi anti MBG) se face cu:

- Prednison 1 mg/kg corp/zi per os.

- Ciclofosfamidă 2 mg/kg/zi per os (1-2 mg/kg/zi, peste vârsta de 55 ani, sau dacă clearance-ul la creatinină <10 ml/min.).

- Plasmafereză: 4 litri zilnic sau la 3 zile timp de cel puțin 14 zile, până ce titrul anticorpilor anti MBG scade sub 5% (radioimunodozare). La sfârșitul fiecărei ședințe de plasmafereză se administrează 400 ml plasmă înghețată dacă este prezentă hemoragia pulmonară.

La debutul corticoterapiei se poate utiliza administrarea acesteia în doză mare i.v. (puls-terapie). Se folosește de obicei multiprednisolonul 1 g/zi, timp de 3 zile consecutive sau 2 g/zi alternativ la 2 zile (15-30 mg/kg corp/zi i.v. în glucoză 5%).

De asemenea, tratamentul cu ciclofosfamidă per os poate fi înlocuit cu un tratament i.v. tip "puls-terapie": ciclofosfamidă 10 mg/kg corp/zi la 3 săptămâni, timp de 4 luni, sau ciclofosfamidă, 200 mg i.v./zi × 5 zile la 3 săptămâni (se repetă de 3-4 ori).

Răspunsul renal favorabil apare după 1-4 săptămâni (75% din bolnavi): diureza crește, sindromul nefritic se poate atenua, iar creatinina scade. Hemoragia pulmonară dispare mai rapid (câteva zile). În următoarele luni schema se modifică în felul următor:

- doza de prednison se scade cu 10 mg pe săptămână până la o doză de întreținere de 20 mg/zi. Durata totală a corticoterapiei poate fi de 6 luni - 1 an;

- ciclofosfamida se menține la 2 mg/kg/zi timp de 2-3 luni, apoi se scade la 1 mg/kg/zi, timp de alte 2-3 luni. Ciclofosfamida se întrerupe dacă numărul L < 4 000 și numărul trombocitelor < 100 000/mm³.

b) *Glomerulonefritele subacute cu C ANCA sau P ANCA* se tratează în același mod, obținându-se efecte favorabile, chiar dacă tratamentul este inițial tardiv. Plasmafereza este mai eficace decât la bolnavii cu anticorpi anti MBG.

c) *Glomerulonefritele subacute idiopatice pauciimune* și fără P ANCA se tratează cu metilprednisolon (3 zile, puls-terapie) urmat de prednison 1 mg/kg corp/per os.

Dacă biopsia renală arată vasculită extraglomerulară sau glomerulită necrotică focală și segmentară, se adaugă ciclofosfamidă și eventual plasmafereză.

Pentru toate variantele de boală descrise la punctele a, b, c în prezența oligoanuriei sau a insuficienței renale severe, singurele mijloace terapeutice de urgență sunt plasmafereza și hemodializa sau dializa peritoneală.

3. *Tratamentul insuficienței renale terminale.* Dacă după 4 săptămâni, insuficiența renală nu regresează se instituie dializa renală (hemodializa, dializa peritoneală) și eventual transplantul renal.

Nefrectomia bilaterală se practică excepțional în unele cazuri de boală Goodpasture cu hemoragii pulmonare excesive. O alternativă pentru plasmafereză este imunoabsorbția extracorporeală.

PROGNOSTIC

Istoria naturală a bolnavilor cu glomerulonefrită rapid progresivă netratată sfârșește cu decesul acestora la 1-2 ani de la debut. Cauzele morții sunt: sindromul uremic, infecțiile și hemoragia pulmonară severă în boala Goodpasture.

O statistică din 1983 arată că mortalitatea după 2 ani a bolnavilor netratați era de 87-90%. Tratamentul patogenetic descris mai sus anulează această mortalitate, procentele fiind variabile de la studiu la studiu și în funcție de metoda terapeutică folosită.

Astfel, după corticoterapia standard ± medicație imunosupresoare se obține o mortalitate la 2 ani de 65-70%.

Dozele mari de cortizon i.v. (puls-therapie) scad mortalitatea la 35%, iar plasmafereza intensivă la 42%.

III. GLOMERULONEFRITELE CRONICE

CARACTERE GENERALE

Nefropatiile glomerulare cronice (NG cr.) sunt boli glomerulare care evoluează mai mult de doi ani. Ele se numesc glomerulonefrite sau glomerulopatii cronice în funcție de unele criterii clinice, lezionale și etiopatogenice (vezi tabelele IX și X).

Aceste boli au două caractere comune, indiferent de leziunea glomerulară dominantă: pierderea progresivă de nefroni și scăderea progresivă a ratei filtrării glomerulare (GFR).

Tabloul clinic al NG cr. constă în modificări urinare (așa-zisul "sindrom urinar" de glomerulonefrită) și unele semne clinice (HTA, edeme, poliurie, nicturie, tulburări hidroelectrolitice și semnele clinice ale "sindromului uremic"). Aceste componente ale tabloului clinic pot fi grupate în următoarele sindroame (tabelul XVI și fig.1):

- *sindromul nefritic* cu evoluție prelungită peste 2 ani asociat cu *sindromul nefrotic* în 50-75% din cazuri și cu *sindromul hipertensiv* în 50-70% din cazuri;

- *sindromul manifestărilor urinare izolate* (proteinurie izolată sau/și hematurie izolată);

- *microalbuminurie izolată*; aceasta, dacă persistă peste 2 ani și progresează cantitativ, poate fi marca unei glomerulonefrite sau a unei glomerulopatii cronice latente.

Sindroamele semnalate au de obicei o evoluție sinuoasă, de-a lungul anilor, manifestările clinice putând lipsi în unele perioade, a căror durată este variabilă. În cursul acestor perioade, diagnosticul de glomerulonefrită cronică se poate face numai prin decelarea microalbuminuriei și/sau prin constatarea unei scăderi lente a ratei filtrării glomerulare (GFR);

- *sindromul de insuficiență renală cronică* este marca funcțională a unei boli glomerulare cronice și, totodată, un argument important pentru diagnosticul pozitiv de glomerulonefrită cronică.

Istoria naturală a glomerulonefritei cronice este variabilă. Evoluția bolii până la insuficiența renală terminală durează în medie 10 ani, dar se poate întinde pe o perioadă de la 3-5 ani până la 20-30 ani.

a) Sunt glomerulonefrite cronice nespecifice sau glomerulonefrite cronice cu proliferare mezangială (tip Berger) la care GFR, măsurată prin clearance-ul la creatinină, scade cu câte 5 ml/min/an; acest ritm al scăderii GFR se aseamănă cu involuția GFR la oameni normali, cu vârsta peste 60-70 ani. Pentru formele de boală cu evoluție foarte lentă există în primii ani o stare funcțională de compensare deplină, și scăderea GFR poate fi pusă în evidență prin determinarea clearance-ului la creatinină, la inulină sau prin metode izotopice. Odată cu instalarea azotemiei progresive, sindromul de insuficiență renală cronică constituie marca clinico-funcțională a glomerulonefritei cronice.

b) În alte cazuri, insuficiența renală cronică este diagnosticată în primii 2-3 ani de evoluție a unei glomerulonefrite cronice. Astfel, sunt glomerulonefrite cronice poststreptococice la care clearance-ul la creatinină scade după 1-2 ani de la debutul sindromului nefritic la 25% din valoarea normală, pentru ca în următorii 2 ani, bolnavul să ajungă în stadiul uremic.

Semnele paraclinice și clinice de cronicitate pentru o glomerulonefrită sunt:

1. Dimensiuni renale mici (ecografie, tomografie renală).
2. Concentrația Na urinar crescută (>100 mEq/l).
3. Frația de extracție tubulară a sodiului crescută (>30%).
4. Sedimentul urinar patologic cu cilindrii hialini și ceroși cu diametrul transvers crescut (>2 diametre de leucocit).
5. Raportul N ureic sanguin/creatinina plasmatică <12.
6. Indexul de insuficiență renală >1.

Indexul de insuficiență renală (index IR) se calculează cu ajutorul formulei:

$$\text{Index IR} = \frac{\text{Na urinar în mEq/l}}{\text{creatinina urinară: creatinina plasmatică}}$$

La normali valoarea sa este de 0,5. În azotemia prerenală și în glomerulonefrita acută indexul IR <1, iar în glomerulonefrita cronică cu insuficiență renală cronică >1.

7. Azotemia este corelată cu clearance-ul la creatinină și asociată cu impregnarea teroasă a tegumentelor.

8. Semne de hiperparatiroidism secundar: osteoartropatie, prurit.

9. Polineuropatie.

10. Poliurie cronică, cu nicturie constantă.

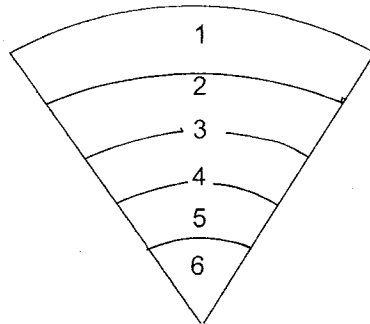


Fig. 1 - Simptomatologia glomerulonefritei cronice.

Coroanele de cerc notate cu numere de la 1 la 5 reprezintă sindroamele ce alcătuiesc tabloul clinic al glomerulonefritei cronice. Frecvența fiecărui sindrom scade odată cu raza cercului. Sectorul de cerc notat cu cifra 6 reprezintă glomerulonefrita latentă.

1. Pierderea de nefroni și scăderea progresivă a GFR.
2. Sindromul de insuficiență renală cronică.
3. Sindromul nefritic.
 - ± sindrom nefrotic.
 - ± sindrom hipertensiv.
4. Proteinurie izolată.
5. Hematurie izolată.
6. Microalbuminurie.
 - ± biopsie renală (glomerulonefrită cronică latentă).

Puseul acut al unei glomerulonefrite cronice se diagnostichează în urma constatării prezenței unui sindrom nefritic activ (proteinurie, hematurie, cilindri granuloși și hematici, eventual leucociturie) și/sau a unui sindrom nefrotic. Agravarea sindromului de insuficiență renală cronică poate corespunde unei acutizări a glomerulonefritei cronice, dar poate fi determinată și de factorii extrarenali, a căror identificare este esențială pentru prognosticul bolnavului.

Monitorizarea funcției renale se face prin dozarea creatininei serice. La omul normal limita superioară a creatininei serice este de 1,2 mg/dl pentru bărbați și 1 mg/dl pentru femei. Concentrația normală a creatininei plasmatice pentru un individ poate fi dedusă din următoarea formulă simplificată:

Creatinina plasmatică în mg/dl = $0,004 \times$ înălțimea persoanei în cm.

Între GFR și creatinina serică este o relație exponențială. Creatinina serică depășește normalul numai după ce GFR a scăzut sub 50% din normal. De aceea, pentru aprecierea GFR la un bolnav cu nefropatie și cu creatinină serică normală se recurge la măsurarea clearance-ului creatininei endogene după metoda clearance-ului.

Practic, metoda cere colectarea întregii urini în cursul unor perioade de timp riguros măsurate: 24 h, 12 h, 2 sau 4 h.

Creatinina plasmatică se determină într-o probă de sânge care se recoltează în mijlocul perioadei de colectare a urinei (pentru perioadele de 2 sau 4 ore) sau dimineața (pentru perioadele de 12 sau 24 ore). Avantajul determinării clearance-ului creatininei endogene față de alte metode mai precise (clearance-ul inulinei sau tehnicile radioizotopice) constă în faptul că nu necesită perfuzie i.v. sau cateterizarea vezicii urinare. Totuși, metoda are de multe ori o proastă reproductibilitate ($\pm 20\%$) deoarece bolnavii nu-și golesc complet vezica. În plus, în ultimii ani s-a arătat că determinarea prin metoda descrisă a clearance-ului creatininei nu estimează mai bine GFR decât calcularea clearance-ului cu ajutorul unor formule care pleacă de la concentrația plasmatică a creatininei. De aceea există tendința ca determinarea clearance-ului la creatinină să se restrângă la nefropatiile cu o creatinină plasmatică normală sau pentru determinarea funcției renale bazale la nefropatiile cu creatinină plasmatică crescută puțin sau moderat.

Valorile crescute ale creatininei serice sunt ghidul cel mai bun pentru aprecierea funcției renale globale de la o zi la alta și pe termen scurt (zile, săptămâni) în sindromul nefritic acut, insuficiența renală acută sau în fazele acute ale nefropatiilor cronice. De asemenea, creatinina plasmatică este indicatorul cel mai folosit pentru urmărirea evoluției și formularea prognosticului unui bolnav cu insuficiență renală cronică, căruia i s-a determinat sau nu în prealabil funcția renală bazală prin măsurarea clearance-ului creatininei endogene. Valoarea diagnostică a creatininei serice crește dacă se operează cu valoarea ei reciprocă ($1/\text{creatinina serică}$). În insuficiența renală cronică relațiile care se stabilesc între GFR (măsurată ca clearance al creatininei endogene) și valorile reciproce ale creatininei serice ($1/\text{cr}$) sau valoarea log. creatininei serice, pe de o parte, și durata evoluției în ani, pe de altă parte, sunt relații lineare. În practica clinică se pot folosi câteva formule cu ajutorul cărora se pot calcula clearance-ul creatininei endogene (ca măsură a GFR) pornind numai de la creatininemie.

a) Calcularea "clearance-ului simulat" al creatininei endogene pornind de la reciproca creatininei serice.

$$\frac{1}{\text{cr. mg/dl}} \times 100 = \text{cl. simulat ml/min.}$$

Valoarea obținută este utilă pentru aprecierea rapidă a stadiului insuficienței renale, a prognosticului și a aproximării în timp a momentului dia-

lizei. De asemenea valoarea de mai sus constituie un ghid pentru modificarea dozelor unor medicamente nefrotoxice sau cu eliminare renală.

b) Formula de mai sus se poate corecta după sex și suprafață corporală:

Pentru bărbați:

$$\text{Cl. ml/min} = \frac{(100 - 12 \text{ ml/min/1,73 m}^2)}{\text{cr. mg/dl}}$$

Pentru femei:

$$\text{Cl. Cr. ml/min} = \frac{(80 - 7 \text{ ml/min/1,73 m}^2)}{\text{cr. mg/dl}}$$

Dacă creatinina plasmatică este exprimată în mmol/l pentru a transforma în mg/dl se împarte la 88,4.

Prognosticul glomerulonefritelor cronice este variabil. El este dependent de tipul histologic de glomerulonefrită cronică, de etiologia acesteia, de rata scăderii clearance-ului la creatinină și de debitul proteinuriei.

O glomerulonefrită cronică cu proteinurie >2 g/24 ore duce mai repede la insuficiență renală terminală decât o formă de boală în care proteinuria <2 g. Bolnavii cu proteinurie mică pot evolua în medie 10 ani fără azotemie.

Glomerulonefritele cronice cu sindrom nefrotic corticorezistent evoluează mai rapid (ajung în stadiul de insuficiență renală cronică avansată după 6-8 ani de evoluție) decât glomerulonefritele cronice fără sindrom nefrotic (trec 15-20 ani până la stadiul uremic).

Complicațiile glomerulonefritelor cronice sunt: insuficiența renală cronică terminală, sindromul hipertensiv și complicațiile sindromului nefrotic asociat.

ETIOLOGIA ȘI DIAGNOSTICUL ETIOLOGIC AL NEFROPA- TIILOR GLOMERULARE CRONICE

Nefropatiile glomerulare (NG) cronice se împart în 5 grupe etiologice:

- NG postinfecțioase;
- NG de etiologie chimică (toxic-alergice);
- NG din bolile sistemice (boli collagen-vasculare și autoimune, neoplasme, metabolice etc.);
- NG ereditare;
- NG idiopatice.

Grupul NG cronice idiopatice este cel mai mare (1/2-2/3 din NG cronice nu au o cauză cunoscută). Aceste NG se clasifică după aspectul histologic.

Diagnosticul etiologic al bolilor glomerulare cronice trebuie să țină seama de următoarele constatări:

- O mare parte din aceste boli nu au etiologie cunoscută. Ele se numesc primitive sau idiopatice și se clasifică după leziunile histologice evidențiate la biopsie.

- Aceeași etiologie poate determina aspecte histologice diferite. De exemplu, glomerulonefritele postinfecțioase pot fi proliferative, membranoase sau membranoproliferative, iar glomerulonefritele lupice pot fi de mai multe tipuri histologice, fiecare cu prognostic diferit.

- Există nefropatii tubulo-interstițiale care mimează histologia unor glomerulonefrite cronice sau a unei glomerulopatii. Ele pot fi diagnosticate inițial eronat, ca nefropatii cu leziuni glomerulare minime sau ca glomeruloscleroză focală.

De aceea, diagnosticul etiologic al bolilor glomerulare cronice trebuie să parcurgă următoarele etape:

A. Se face o evaluare completă a bolnavului pentru a descoperi manifestările unei **boli sistemice**, care poate produce o glomerulonefrită sau o glomerulopatie cronică (1/4 din bolile glomerulare cronice).

1. *Boli collagen-vasculare*: LES, vasculite sistemice (poliarterită nodoasă și de vase mici), poliartrită reumatoidă, dermatomiozită.

2. *Neoplasme*: limfoame (boala Hodgkin), carcinoame (neoplasm bronșic, de sân, colon, stomac, prostată).

3. *Boli metabolice*: diabet zaharat, boala Fabry, lipodistrofie parțială.

4. Boli cu *disproteinemie* monoclonală sau policlonală (mielom, macroglobulinemie Waldenström, crioglobulinemii mixte idiopatice, sindrom Sjögren).

5. *Boala hemolitică cu celule în seceră* (drepanocitoza).

6. *Alte cauze*: tiroidită autoimună, deficite ale proteinelor sistemului complementului (C₂, C₆, C₇, C₈, factor B), deficit de alfa₁-antitripsină.

Prognosticul și tratamentul acestor glomerulonefrite depind de boala în cadrul căreia apar. De aceea biopsia renală nu este obligatorie la această grupă etiologică de glomerulonefrite.

B. **Excluderea glomerulonefritelor cronice de origine chimică** (toxic-alergice). Ele survin după:

- antiinflamatoare nesteroidiene, anticonvulsivante, penicilamină, captopril;

- compuși ce conțin aur, mercur, bismut;

- după heroină.

Legătura causală dintre substanțele de mai sus și suferința glomerulară poate fi stabilită cu aproximație anamnetic, dacă administrarea medicamentului incriminat a avut loc în cursul celor 1-2 ani scurși până în momentul diagnosticului glomerulonefritei. Acest diagnostic etiologic este susținut și de evoluția favorabilă a glomerulonefritei după întreruperea medicației respective: atenuarea și remisiunea sindroamelor nefritic sau nefrotic, precum și ameliorarea funcțională renală.

Dacă administrarea medicației bănuite a avut loc cu mai mulți ani înaintea stabilirii diagnosticului de glomerulonefrită cronică, diagnosticul etiologic este echivoc.

Abordarea terapeutică și prognostică a unor asemenea bolnavi se face într-un mod asemănător cu glomerulonefritele cronice idiopatice.

C. Decelarea unor date anamnestice, de stare prezentă sau de laborator care orientează către **diagnosticul de glomerulonefrită cronică postinfecțioasă**. În această grupă sunt incluse:

- Glomerulonefrite cronice poststreptococice.
- Glomerulonefrite cronice după endocardita bacteriană, abcese viscerale, șunturi infectate.
- Glomerulonefrite cronice asociate cu antigen HBs, virus hepatic C.
- Glomerulonefrita cronică din sifilis, candidoză, SIDA, malarie, schistosomiază, filarioză.

Această încadrare etiologică impune două recomandări:

- a) tratarea infecției cauzale;
- b) selecționarea indicațiilor pentru biopsie renală ca la orice glomerulonefrită idiopatică și stabilirea tratamentului adecvat.

D. Este necesară **excluderea bolilor glomerulare primitive ereditare**: sindromul Alport și hematuria benignă familială (boala membranelor bazale subțiri). Se utilizează pentru susținerea acestor diagnostice date anamnestice, unele asocieri clinice caracteristice și biopsia renală.

Glomerulonefritele chimice (B), postinfecțioase (C) și ereditare (D) constituie aproximativ 25% din totalul bolilor glomerulare cronice.

E. **Glomerulonefritele cronice idiopatice** (1/2-2/3 din glomerulonefritele cronice).

După excluderea condițiilor de la secțiunile A, B, C, D, urmează diagnosticul unei glomerulonefrite cronice idiopatice și primitive (care nu apare în cadrul unei boli sistemice și nu are cauză cunoscută).

Aceste glomerulonefrite se împart în două grupe:

I. *Glomerulonefritele cronice care nu necesită biopsie renală* deoarece, de obicei, nu au tratamente patogenice particulare.

Aceste glomerulonefrite se caracterizează prin următoarele:

- sindromul nefritic este intermitent, cu proteinurie mică (<2 g/24 ore) și hematurie microscopică minimă;
- nu au sindrom nefrotic;
- evoluția este blândă: clearance-ul la creatinină regresează foarte lent (5 ml/min/an);

- bolnavii au vârsta >55-60 ani;

- bolnavii cu glomerulonefrită cronică cunoscută, cu evoluție lungă, rinichi mici și insuficiență renală cronică avansată sau terminală (Cl <20 ml/min).

II. *Glomerulonefritele cronice idiopatice care necesită biopsie renală* sunt glomerulonefritele care prezintă:

- sindrom nefrotic rezistent la prednison;
- hematurie macroscopică repetată;
- proteinurie persistentă izolată >2 g/24 ore, mai ales la tineri;
- scădere persistentă a C3 seric;

- insuficiență renală cu retenție azotată progresivă: clearance-ul la creatinină scade cu 25-50 ml/an.

Indicațiile de mai sus pentru biopsia renală se aplică la orice glomerulonefrită cronică cu etiologie necunoscută sau nesigură (posibil postinfecțioasă, chimică sau ereditară). Glomerulonefritele ce apar în cursul unor boli sistemice au indicații mai restrânse pentru biopsia renală (de obicei sindromul nefrotic rezistent și insuficiența renală cu alură progresivă).

CORELAȚII CLINICO-HISTOLOGICE

Tipuri histologice de NG cr. Bolile glomerulare cronice se clasifică după aspectul histologic în glomerulonefrite (NG cu leziuni predominant proliferative) și glomerulopatii (NG fără leziuni proliferative) (tabelul XXXII).

TABELUL XXXII

Boli glomerulare cronice. Tipuri histologice

<i>NG cu leziuni predominant proliferative</i>	<i>NG cu leziuni neproliferative</i>
1. Glomerulonefrite proliferative difuze sau focale	1. Glomerulopatia cu leziuni glomerulare minime (nefroza lipoidică)
2. Glomerulonefrite proliferative segmentare (mezangiale)	2. Glomerulopatia sau glomerulonefrita membranoasă
3. Glomerulonefrite mezangio-capilare sau membrano-proliferative	3. Glomeruloscleroza focală și segmentară
4. Glomerulonefrite cronice nespecifice	4. Sindromul Alport
	5. Boala membranelor bazale subțiri (hematurie benignă familială)
	6. Boala Fabry
	7. Glomerulopatia imunotactoidă (fibrilară)

Corelații clinico-histologice. Cele 2 mari grupe histologice de NG cr. nu sunt omogene din punct de vedere clinic, etiopatogenic și al răspunsului la tratament.

Corelațiile clinico-histologice cele mai constante sunt:

a) frecvența mai mare a sindromului nefritic în grupul de boli cu leziuni proliferative;

b) frecvența mai mare a sindromului nefrotic la bolnavi cu leziuni neproliferative.

Diversele *tipuri histologice de glomerulonefrită cronică proliferativă* se manifestă de obicei cu sindrom nefritic, proteinurie sau hematurie izolate și insuficiență renală cronică. Sindromul nefrotic este mai rar și este "impur". Excepție face glomerulonefrita mezangio-capilară, în care sindromul nefrotic este modalitatea cea mai frecventă de manifestare clinică.

Bolile cu leziuni glomerulare neproliferative și neexsudative (non-glomerulonefritele) se caracterizează printr-un tablou clinic dominat de sindromul nefrotic. Acesta este pur în nefroza lipoidică și de multe ori impur (asociat cu hematurie, HTA sau insuficiență renală cronică) în glomerulopatia membranoasă și glomeruloscleroza focală și segmentară.

O lipsă de corelare între leziunea histologică și sindromul clinic dominant este evidentă în glomerulopatia ereditară (sindrom Alport). În această nefropatie glomerulară leziunea caracteristică a bolii se găsește în membrana bazală glomerulară (leziuni minime la microscopul optic și îngroșarea și fisurarea membranei bazale glomerulare la microscopul electronic), dar clinic manifestările cele mai frecvente sunt hematuria și sindromul nefritic sau sindromul nefrotic impur. De aici frecvența cu care se folosește în limbajul clinic curent formularea diagnostică de "glomerulonefrită Alport".

De asemenea în *glomerulopatia membranoasă* se asociază două modificări (una clinică și cealaltă imunopatologică), care au făcut ca mulți nefrologi să utilizeze curent și denumirea de *glomerulonefrită cronică* membranoasă. Aceste aspecte sunt: asocierea sindromului nefritic la sindromul nefrotic și *depozitele imune subepiteliale* (sugerând o patogenie imunologică prin complexe imune ca și aceea a glomerulonefritelor cu leziuni proliferative).

Sunt nefrologi care cred că nefropatia cu leziuni minime și glomeruloscleroza focală și segmentară (din grupa cu leziuni neinflamatorii) pe de o parte și unele glomerulonefrite proliferative mezangiale (din grupa cu leziuni inflamatorii) pe de altă parte, sunt variante ale aceleiași boli care se manifestă clinic cu sindrom nefrotic idiopatic.

De aceea prezența sindromului nefrotic în ambele grupe histologice ale NG (tabelul XXX) face ca din punct de vedere prognostic să aibă importanță, în primul rând, răspunsul la corticoterapie și nu leziunea anatomică.

Diagnosticul histologic al NG cr. Diagnosticul histologic prin biopsie renală, al bolilor glomerulare cronice este util pentru:

1. Diagnosticul diferențial dintre bolile glomerulare cu leziuni proliferative (glomerulonefrite cronice) și neproliferative (glomerulopatii cronice).
2. Diagnosticul glomerulopatiilor ereditare.
3. Diagnosticul diferențial cu nefropatiile tubulo-interstițiale.
4. Stabilirea mecanismului și al substratului histologic al unei insuficiențe renale acute prelungite sau rapid progresive apărute la un bolnav cu glomerulonefrită cronică.
5. Alegerea schemei terapeutice adecvate tipului histologic de boală.
6. Stabilirea prognosticului glomerulonefritei lupice.

TIPURI PARTICULARE DE GLOMERULONEFRITĂ SAU GLOMERULOPATIE CRONICĂ

1. GLOMERULONEFRITELE CRONICE PROLIFERATIVE

Proliferarea poate fi *focală* (sunt afectați mai puțin de 50% din glomeruli) sau *difuză* (leziunile proliferative se găsesc în majoritatea sau în

toți glomerulii), *segmentare* (de obicei în regiunea mezangială) sau globală (proliferează aproape toate structurile glomerulare: endocapilare, extracapilare și intercapilare).

A. Glomerulonefritele cronice proliferative mezangiale, focale sau difuze

Se caracterizează histologic prin proliferarea celulelor și expansiunea matricei mezangiale. Aceste modificări vizibile cu microscopul optic nu individualizează o boală, ci un grup de boli, cu manifestări clinice și prognostice foarte diferite. Cele mai multe sunt idiopatice, dar unele au o etiologie demonstrabilă.

Clasificarea imunopatologică a glomerulonefritelor proliferative mezangiale este redată în tabelul XXXIII.

Criteriul principal pe baza căruia este alcătuită clasificarea constă în prezența sau absența depozitelor imune în mezangium.

TABELUL XXXIII

Tipuri imunopatologice de glomerulonefrită cronică proliferativă mezangială idiopatică

Tipul depozitului imun	Manifestarea clinică caracteristică	Prognostic	Observații
IgA+C ₃	- hematurii macroscopice intrainfecțioase repetate	- bun	- boala Berger
IgM+C ₃	- sindrom nefrotic rezistent la cortizon	- prost	- posibilă evoluție spre glomeruloscleroză focală și segmentară
IgG ± C ₃	- sindrom nefritic - proteinurie izolată	- variabil	- insuficiență renală cronică
IgG+IgA ± C ₃	- sindrom nefritic	- variabil	- se poate complica cu proliferare extracapilară limitată cu prognostic prost
C ₃	- sindrom nefritic - proteinurie izolată	- variabil	- se confundă cu glomerulonefrita mezangiocapilară - forma cea mai rară
Fără depozite imune	- sindrom nefritic fără hematurie macroscopică - proteinurie izolată	- bun	- glomerulonefrită cu leziuni minime mezangiale

A.1. Glomerulonefrita cronică idiopatică, proliferativă, mezangială, cu depozite de IgA și complement (nefropatia IgA sau boala Berger)

A fost descrisă de Berger și Hinglais în 1968 și este cea mai frecventă glomerulopatie cronică primitivă, aproximativ 30% din glomeru-

lonefritele primitive (20-25% în Europa și 30-40% în Asia) și aproximativ 20-40% din bolnavii investigați pentru hematurie idiopatică. Prevalența ei este de 1/10 000. Predomină la bărbații tineri. Raportul bărbați/femei este de 2-3/1.

Tabloul clinic este dominat de *hematuria macroscopică recurentă*, cu debut brusc și precedată cu 1-3 zile de infecții acute respiratorii, superioare sau bronșice, gastrointestinale (diaree), cistite, anexite, mastite (hematurie intrainfecțioasă) sau de eforturi fizice și traumatisme.

Hematuria se asociază cu febră, astenie, mialgii generalizate și lombalgii. Hematuria este totală și durează 1-5 zile. Între atacurile de hematurie macroscopică, bolnavii au hematurie microscopică, persistentă sau intermitentă și proteinurie mică (sub 1 g/24 ore); HTA și edemele lipsesc. Acest tablou clinic se întâlnește la 40-50% din bolnavii cu nefropatie IgA.

O altă parte din bolnavi (40-45%) au un sindrom nefritic cronic (hematurie microscopică și proteinurie moderată, 1-2 g/24 h). Un procent mic (5-6%) au sindrom nefrotic suprapus peste unul dintre cele 2 tablouri clinice descrise mai sus.

Insuficiența renală cronică se instalează lent și insidios după 15-25 ani și evoluează lent către stadiile avansat și terminal, la 25-50% din adulți și 1-3% din copii. Supraviețuirea este de 90% după 10 ani din momentul diagnosticului și de 50-75% după 20 ani.

O parte din bolnavi au o remisiune completă clinică (10% după aproximativ 10 ani de evoluție). Un număr mic de bolnavi fac insuficiență renală rapid progresivă sau insuficiență renală cronică care ajunge în 3-5 ani la stadiul de insuficiență renală terminală ("nefropatie IgA malignă"). Insuficiența renală acută este rară și este declanșată de obicei de o infecție locală sau sistemică.

Modificările serologice caracteristice constau în creșterea concentrației de IgA și a complexelor imune circulante cu IgA. Uneori în ser se găsesc și autoanticorpi din clasa IgA (anticorpi antimezangiali, ANCA și agregate IgA - fibronectină). Prezența factorului reumatoid este rară. Complementul seric este normal.

Diagnosticul pozitiv se face în urma biopsiei renale care evidențiază o glomerulonefrită proliferativă mezangială focală sau difuză (microscopul optic), cu depozite de IgA, lanțuri ușoare lambda și complement (C_3) (microscopul în fluorescență). IgA depusă în glomeruli face parte din subclasa IgA₁, este ionic anormală și captează intens lectinele, probabil datorită glicozilării sale anormale. La microscopul electronic depozitele mezangiale sunt localizate între celulele mezangiale și membranele bazale glomerulare. Leziunile glomerulare se pot asocia cu infiltrate celulare interstițiale (limfocite și macrofage).

Diagnosticul diferențial al glomerulonefritei Berger (nefropatia primitivă idiopatică IgA) se face cu următoarele categorii de boli:

1. *Bolile care produc hematurie izolată sau macroscopică repetată* (tabelele XXIV, XXV). Prezența cilindrilor hematici exclude practic posibili-

tatea unei hematurii cu originea în căile urinare, iar biopsia renală tranșează diagnosticul de glomerulonefrită Berger (tabelul XXV).

2. *Boli cu afectare extrarenală și cu alură sistemică*, în cadrul cărora poate apărea o glomerulonefrită proliferativă mezangială cu depozite de IgA (tabelul XXXIV).

Frecvența depozitelor mezangiale de IgA este variabilă 1/100-1/1 000 din necropsii. Prezența acestor depozite asociate cu o proliferare mezangială focală sau difuză a fost semnalată în mai multe boli. Frecvența acestor modificări imunopatologice este mai mare în purpura Henoch-Schönlein, LES și ciroza hepatică alcoolică (în LES depozitele mezangiale de IgA se asociază și cu depozite de IgG și/sau IgM). Mai rar, modificările descrise se întâlnesc în rinichii bolnavilor cu: hepatită acută, carcinoame de colon și plămân, boala Crohn, dermatită herpetiformă, spondilită ankilopoietică și gamapati monoclonală cu IgA.

TABELUL XXXIV

Boli în care apar glomerulonefrite cu depozite mezangiale de IgA

<i>Tabloul clinic</i>	<i>Boala</i>
nefropatie izolată cu depozite mezangiale (primitivă)	- boala Berger (glomerulonefrită proliferativă mezangială cu depozite de IgA)
nefropatie asociată cu vasculită sistemică	- purpura Henoch-Schönlein
nefropatii sporadice în cadrul unei boli în care există o hiperproducție de IgA și/sau un clearance hepatic antigenic deficitar	- ciroza hepatică alcoolică - boala Crohn - boala celiacă - carcinoame
nefropatii sporadice asociate cu boli care au un răspuns imun predominant prin IgA	- dermatita herpetiformă - gamapatii monoclonale IgA - spondilita ankilopoietică

Cu excepția bolii Berger și a purperei Henoch-Schönlein, în celelalte boli enunțate în tabelul XXXIV, prezența clinică a unei glomerulonefrite mezangio-proliferative cu depozite de IgA este sporadică.

Purpura Henoch-Schönlein (PHS) este o vasculită sistemică cu evoluție acută sau cronică, care afectează predominant vasele mici, producând leziuni leucocitoclastice și necrotice și un sindrom clinic caracteristic (purpură palpabilă, artrite, acuze gastrointestinale și glomerulonefrită) (vezi și capitolul "Determinări renale în vasculite"). PHS este mai frecventă la copii și la bărbați; afectarea renală este mai frecventă la adulți, cu un raport bărbat/femei de 1,5/1.

Afectarea renală prin purpura Henoch-Schönlein se produce în 20-100% din cazuri. Glomerulonefrita coincide sau urmează celorlalte manifestări ale bolii (purpura, poliartrita și durerile abdominale).

Microhematuria și proteinuria (mică) sunt principalele manifestări ale nefropatiei Henoch-Schönlein. Mai rar, bolnavii au hematurie macroscopică și sindrom nefrotic; 3-5% din bolnavi fac insuficiență renală rapid progresivă și 15-20% insuficiență renală cronică după 10 ani de evoluție.

Purpura Henoch-Schönlein este o boală sistemică care se caracterizează prin 2 tipuri de leziuni imuno-patologice: vasculită leucocitoclastică cu depozite de IgA și C₃ în piele și glomerulonefrită proliferativă mezangială focală sau difuză cu leziuni segmentare de necroză glomerulară și cu depozite de IgA, C₃ și fibrină în mezangium. Leziunile de necroză segmentară glomerulară și depozitele fibrinoide sunt marca vasculitei sistemice. Ele sunt absente în nefropatia primitivă IgA (boala Berger).

Dacă biopsia renală este esențială pentru diagnosticul nefropatiei Berger, ea nu este obligatorie în purpura Henoch-Schönlein cu condiția de a avea un diagnostic bazat pe un examen biopsic din leziunea purpurică tegumentară.

În purpura Henoch-Schönlein, biopsia renală este indicată dacă apar sindroamele de insuficiență renală acută prelungită sau insuficiență renală rapid progresivă, dacă sindromul nefrotic este rezistent la cortizon și dacă hematuria macroscopică apare într-un context clinic și etiologic care sugerează o nefrită interstițială acută.

3. *Hematuria benignă familială și sindromul Alport.* Hematuria benignă familială (Rogers) a fost descrisă în 1966. Este o boală frecventă (11% din biopsiile renale) care se manifestă cu hematurie microscopică asimptomatică, cu hematii dismorfice. Uneori se asociază o proteinurie mică (<0,5 g/24 h). Funcția renală este normală și prognosticul este bun. Cazurile au o răspândire familială, leziunea moștenindu-se autosomal dominant.

Diagnosticul se pune prin examenul electrono-microscopic al biopsiei renale. Acesta evidențiază membrane bazale glomerulare subțiri, de obicei sub 250 nm (normal: 340-450 nm). Modificările vizibile cu microscopul optic sunt nespecifice: o ușoară creștere a matricei mezangiale și hipertrofia aparatului juxtaglomerular.

Imunofluorescența este negativă.

În hematuria benignă familială, antigenul Goodpasture este prezent în membrana bazală glomerulară. Spre deosebire de hematuria benignă familială, în *sindromul Alport* (glomerulonefrita cronică ereditară), antigenul Goodpasture este absent, se asociază tulburări oculare și auditive și prognosticul este prost (vezi glomerulonefrite ereditare).

Patogenia nefropatiei IgA din glomerulonefrita mezangioproliferativă idiopatică (boala Berger) și din purpura Henoch-Schönlein este imună. În ambele boli există un exces de complexe imune circulante care conțin IgA. Producția de IgA, cantitativă, și calitativă este anormală. În urma unei stimulări antigenice, cantitatea de IgA la nivelul mucoaselor crește rapid, iar calitatea moleculelor acestor imunoglobuline este deviată de la normal (glicozilare anormală). Antigenele care provoacă acest răspuns anormal sunt numeroase: virusul gripal, virusul Epstein-Barr, E. coli, Campylobacter, glutenul, bobul de soia, alcoolul. Ca urmare se formează rapid complexe imune în exces de anticorpi, care se fixează în mezangium. În același timp, clearance-ul complexelor imune la nivelul sistemului reticulo-endotelial este deficitar.

Excesul de CI circulante, care conțin IgA, constituie elementul declanșator al exacerbărilor acute ale bolii (sesizabile ca hematurie "intrain-

fecțioasă”), dar și unul din principalele elemente de întreținere a bolii, care este activă și în perioadele dintre hematurii recurente (când se manifestă cu sindrom nefritic cronic sau proteinurie izolată).

Atacul acut se realizează prin intermediul unei reacții inflamatorii cu infiltrație exsudativă cu neutrofile și activarea complementului predominant pe calea alternă.

În patogeneza leziunilor cronice (proliferare mezangială și glomeruloscleroza) rolul central este atribuit celulelor mezangiale care au receptori atât pentru fragmentul Fc al imunoglobulinelor, cât și pentru sistemul renină-angiotensină. La activarea celulelor mezangiale se adaugă rolul potențator jucat de alte sisteme celulare (monocite, macrofage, trombocite) și umorale (IL₁, IL₄, PGE₂, CSF₁, TGF β).

CI circulante, încărcate electric pozitiv, pătrund mai repede în zona intercapilară, care le atrage datorită proprietăților anionice ale proteoglicanilor din mezangium. Supraîncărcarea regiunii mezangiale cu complexe imune duce la contracția celulelor mezangiale, la producția totală de citokine și de PGE₂, generează radicali de oxigen și activează cascada complementului. Astfel, glomerulul este supus la o injurie triplă: imună, ischemică și chimică.

Aceasta determină:

- activarea complexă a celulelor mezangiale;
- activarea receptorilor mezangiali pentru Fc de către CSF₁ și interferonul gama;
- recrutarea monocitelor/macrofagelor în mezangium prin intermediul IL₁, IL₆ și TNF β;
- proliferarea celulelor mezangiale prin intermediul PDGF și alte citokine;
- acumularea de matrice mezangială prin TGF β.

În felul acesta supraîncărcarea regiunii mezangiale cu complexe imune duce la hipertensiune glomerulară, proliferare mezangială, glomeruloscleroză și scăderea progresivă a filtrării glomerulare.

Glomerulonefrita Berger și nefropatia purperei Henoch-Schönlein apar numai la persoanele susceptibile. Ele pot afecta și un rinichi indemn, transplantat la un bolnav care suferă de nefropatie Berger sau purpură Henoch-Schönlein.

Leziunile glomerulare pot dispărea în câteva săptămâni, dacă rinichiul cu nefropatie este transplantat la un recipient sănătos. Această susceptibilitate la boală pare să aibă o bază genetică susținută de diferențele rasiale în prevalența bolii, de incidența crescută la rudele de gradul I și de asocierea cu unele antigene HLA (DR₄-DQW₄) sau cu unele gene ale complementului. Totuși, aceste asocieri nu sunt discriminatorii, așa încât cele 2 boli rămân idiopatice.

În celelalte boli care se asociază cu o glomerulopatie cu depozite de IgA (tabelul XXXIV) există fie o hiperproducție de IgA sau un răspuns imun de tip predominant IgA, fie un clearance antigenic hepatic deficitar.

Tratamentul glomerulonefritei Berger se bazează pe următoarele măsuri:

1. Tratamentul cu antibiotice al infecției acute în cadrul căreia s-a produs hematuria. Durata acestui tratament este variabilă (2-4-6 săptămâni) în funcție de localizarea și etiologia infecției și de momentul dispariției semnelor de focar infecțios activ. În unele cazuri este necesară prelungirea tratamentului cu antibiotice, conform schemelor profilactice curente (de exemplu, profilaxia antistreptococică cu moldamin sau eritromicină).

2. Amigdalectomia cu protecție cu antibiotice la bolnavii cu hematurie macroscopică repetată frecvent.

3. Evitarea antigenelor alimentare tip gluten și soia.

4. Evitarea alcoolului care mărește permeabilitatea tractului digestiv, favorizând absorbția crescută de antigene.

5. Administrarea în cursul lunilor de toamnă și iarnă a uleiului de pește (care conține acid eicosapentanoic), cu un efect posibil de stabilizare a bolii.

6. Blocarea sintezei de IgA cu ajutorul fenitoiniei (tratament controversat).

7. Corticoterapia de lungă durată 2-3 ani (nu se indică în formele cu alură blândă, cu proteinurie <1 g și hematurie microscopică minimă). Se administrează: a) Prednison zilnic 30-40 mg, 1-3 luni, scăzând cu 5 mg/zi la 3-6 luni sau b) Prednison intermitent, 3 zile pe săptămână: 60 mg/zi, 3 luni; 40 mg/zi, 3 luni; 30 mg/zi, 6 luni; 25 mg/zi, 3 luni, 20 mg/zi, 3 luni; 15 mg/zi, 3 luni; 10 mg/zi, 3 luni; 5 mg/zi, 3 luni. c) Dipiridamol 200 mg/zi + acenocumarol, timp de 3 ani și/sau ciclofosfamidă 100 mg/zi, 6 luni. Tratamentul este indicat dacă se asociază insuficiență renală ușoară sau medie.

8. Sindromul nefrotic se tratează cu: Prednison ± ciclofosfamidă ± acenocumarol după schemele recomandate la capitolul despre nefroza lipidică.

9. Insuficiența renală rapid progresivă se tratează cu pulsuri de metilprednison + prednison în doze medii și/sau pulsuri de ciclofosfamidă (500-1 000 mg/m²), o dată pe lună, 6 luni, apoi o dată la 3 luni până la stabilizare.

10. Tratamentul cu inhibitori ai enzimei de conversie sau cu blocați de calciu a fost încercat sporadic. Este indicat dacă se asociază HTA sau sindrom nefrotic.

A.2. Glomerulonefrita cronică idiopatică proliferativă mezangială, cu depozite mezangiale de IgM

Este mai frecventă la adolescenți și adulți. Se manifestă clinic cu sindrom nefrotic sau sindrom nefritic și cu sindrom de insuficiență renală cronică care evoluează către stadiul terminal în 10 ani la 50% din bolnavi. HTA este rară. Este unul din tipurile de glomerulonefrită proliferativă mezangială cu prognostic prost.

Sindromul nefrotic nu se remite spontan. Remisiunile induse de cortizon apar la 25-50% din bolnavi, dar majoritatea bolnavilor devin corti-

codependenți. Sindromul nefrotic rezistent la prednison este rezistent și la ciclofosamidă sau leukeran.

Unii nefrologi afirmă că prezența depozitelor mezangiale de IgM la un bolnav cu glomerulonefrită proliferativă mezangială, focală sau difuză, indică posibilitatea ca bolnavul respectiv să facă în următorii ani o glomerulonefrită cronică cu scleroză glomerulară focală și segmentară.

A.3. Glomerulonefrita cronică idiopatică proliferativă mezangială, cu depozite mezangiale de IgA și IgG

Bolnavii au sindrom nefritic și o evoluție variabilă. Prognosticul pentru unii bolnavi este bun, insuficiența renală cronică având alura celei din boala Berger.

O parte fac leziuni proliferative extracapilare limitate la unele segmente glomerulare și la un număr <50% din glomeruli. Aceștia au un prognostic mai prost (fac insuficiență renală terminală 50% din acești bolnavi după o evoluție de 5 ani).

Menționăm că "metamorfozarea" într-o glomerulonefrită rapid progresivă (proliferativă extracapilară) este posibilă și în glomerulonefrita Berger (vezi secțiunea despre glomerulonefritele subacute idiopatice).

B. Glomerulonefritele cronice idiopatice membrano-proliferative (mezangio-capilare)

Definirea acestui tip de glomerulonefrită cronică se bazează pe aspectul histologic.

Acesta constă în *proliferare mezangială difuză* (a celulelor și a matricei mezangiale) și *îngroșarea neuniformă* a peretelui capilarelor glomerulare. Această îngroșare se produce, pe de o parte, prin interpunerea segmentară sau globală a citoplasmei celulelor mezangiale între endoteliul capilar și membrana bazală glomerulară, și, pe de altă parte, prin sinteza și depunerea de material nou electronodens la nivelul MBG.

Analiza chimică a acestor depozite arată creșterea cantității de glicoproteine bogate în acid sialic (ceea ce sugerează o modificare intrinsecă a MBG), iar analiza lor imunologică în imunofluorescență arată prezența constantă de C₃.

Modificările structurale produc, la microscopul optic, imagini caracteristice: "lobularizarea glomerulilor" (glomerulonefrita cronică lobulară), mărirea volumului acestora și aspectul de "contur dublu" al MBG. După localizarea și caracterul depozitelor electronodense se descriu 3 tipuri electronomicroscopice de glomerulonefrită mezangio-capilară (membrano-proliferativă).

În tipul I (2/3 din cazuri) depozitele sunt situate subendotelial și uneori mezangial. La imunofluorescență ele sunt constituite din C₃ ± IgG și au aspect granular (sugerând prezența complexelor imune). Inconstant se pot găsi C_{1q}, C₄, IgM, IgA.

În tipul II lamina densa a membranelor bazale glomerulare este transformată, prin prezența unor depozite electronodense nodulare sau fusiforme ("boala depozitelor dense").

Aceleași transformări se pot găsi și în membranele bazale ale capsulei Bowman și ale tubilor.

La imunofluorescență depozitele conțin mult C₃ (depuneri granulare, inelare sau dublu lineare), variabil properdină și puține sau deloc imunoglobuline.

Tipul III este descris de sine stătător de o parte din nefrologi și este recunoscut ca o variantă a tipului I de către majoritatea acestora.

El se caracterizează prin depozite subendoteliale și subepiteliale și prin depunerea la suprafața acestor depozite a unui material nou, asemănător structural cu MBG. Se realizează astfel aspecte de despicare, deșirare sau duplicare ale MBG. Imunofluorescența arată aceleași modificări ca în tipul I.

Tabloul clinic. Boala afectează egal bărbații și femeile, cu vârsta cuprinsă între 8-50 ani. Debutul are loc mai frecvent în jurul vârstei de 11-12 ani și între 20-30 ani.

Tabloul clinic la debut este asemănător glomerulonefritei acute. Boala apare de obicei intrinsec cu hematurie macroscopică la vârstele mai mici și cu hipertensiune arterială și insuficiență renală la adulți.

Simptomatologia persistentă constă într-un sindrom nefritic cronic cu hematurie microscopică și hipertensiune arterială (1/3 din bolnavi). De obicei, hematuria macroscopică nu se mai repetă ca în glomerulonefritele proliferativ mezangiale cu depozite de IgA. Sindromul nefrotic este prezent la 50-75% din bolnavii cu glomerulonefrită cronică mezangio-capilară (membrano-proliferativă).

Remisiunile spontane sunt rare (7% din bolnavi).

Insuficiența renală cronică este complicația cea mai frecventă: 50% din bolnavi ajung în stadiul terminal în 5-10 ani de la debut, iar 90% din bolnavi fac insuficiență renală terminală, după 20 ani din momentul debutului. Prognosticul prost este indicat de prezența sindromului nefrotic și a leziunilor de glomeruloscleroză sau de proliferare extracapilară. O mică parte din bolnavi pot face insuficiență renală rapid progresivă datorită unei proliferări extracapilare difuze.

Boala are două modificări umorale caracteristice, care sunt utile pentru diagnosticul pozitiv alături de biopsia renală și care nu au semnificație prognostică.

1. Complementul seric este scăzut la 75-100% din bolnavi. Glomerulonefritele mezangio-capilare sau membrano-proliferative sunt singurul tip de glomerulonefrită cronică idiopatică, cu sau fără sindrom nefrotic, care se asociază cu un complement seric constant scăzut, pe toată durata evoluției clinice și imunopatologice a bolii.

Fracțiunea complementului frecvent scăzută este C₃ (mai ales în tipul II); C₄ este scăzut mult mai rar (tabelul XXXV).

TABELUL XXXV

Caracterele serologice ale variantelor imunopatologice de glomerulonefrită cronică idiopatică mezangio-capilară

Tipul imunopatologic	Vârsta debutului glomerulonefritei	Frecvența tipului în cadrul bolii	C ₃ seric scăzut (% din cazuri)	C ₄ seric scăzut (% din cazuri)	C ₃ NeF prezent (% din cazuri)
I	20 ani	60-70%	35%	9%	30%
II	11-12 ani	30-40%	60-100%	15%	60%

2. Factorul nefritic C₃ (C₃ NeF) este prezent în serul majorității bolnavilor (>80%) fiind mai frecvent în tipul II. Este o imunoglobulină G cu funcție de autoanticorp dirijat contra C₃-convertazei căii alterne (C_{3b}Bb).

Fixarea C₃ NeF pe C_{3b}, Bb stabilizează C₃-convertaza, prevenindu-i degradarea prin proteinele normale de control. Astfel se produce activarea continuă a căii alterne, cu generarea C_{3b}.

C₃ Ne F poate fi prezent și în serul bolnavilor cu LES și crioglobulinemie esențială, asociate sau nu cu glomerulonefrită.

Alte modificări serologice:

- Complexe imune circulante crescute la un număr mic de bolnavi.
- IgG, serinele și transferinele scăzute (mai frecvent în tipul II).
- Rar se descriu deficite ereditare de C₂, C₆, C₇, C₈ și factor B.

Etiologie. În tabelul XXXVI sunt înregistrate tipurile etiologice de glomerulonefrită mezangio-capilară, precum și tipul lezional predominant pentru fiecare etiologie.

TABELUL XXXVI

Etiologia glomerulonefritei mezangio-capilare (membrano-proliferative)

Tipul etiologic	Boala	Tipul imuno-patologic
Glomerulonefrita cronică postinfecțioasă și postparazitară	Poststreptococică	Tipul I
	După endocardita bacteriană	I
	După abcese viscerale	I
	Nefrita de shunt	I
	Hepatita B	I
	Hepatita C	I
	Candidiaza	II
	Filariaza	I
	Schistosomiaza	I
Lepra	I	
Colagenoze Vasculite	LES	I
	Purpura Henoch-Schönlein	I
	Crioglobulinemie mixtă	I
Tumori	Carcinoame	I

TABELUL XXXVI (continuare)

Boli ereditare	Boala hemolitică cu celule în seceră (sickle-cell disease)	I
	Deficit de α_1 antitripsină	I
	Deficit de complement	I, II
	Lipodistrofie parțială	II
Glomerulonefrită mezangio-proliferativă idiopatică		Tipul I
		Tipul II
		Tipul III

Virusul hepatitic C pare să fie cea mai frecventă cauză de GN cr. mezangio-capilară postinfecțioasă, iar LES este boala sistemică care produce cel mai des glomerulonefrită membrano-proliferativă.

Dintre bolile ereditare, lipodistrofia parțială se asociază cu glomerulonefrita mezangio-capilară de tipul II.

Patogenie. Mecanismele patogenice implicate în producerea glomerulonefritei mezangio-capilare sunt:

1. *Activarea persistentă a complementului pe calea alternă* este mecanismul predominant în producerea tipului II de boală. Compoziția depozitelor dense descrise în acest tip imunopatologic nu cuprinde complexe imune, dar conține C_3 și glicoproteine bogate în acid sialic. Activarea căii alterne a complementului și formarea de C_3 Nef ar putea fi fenomene secundare tulburărilor de biosinteză sau de degradare a membranelor bazale glomerulare.

2. *Depunerea de complexe imune circulante sau formate "in situ"* cu activarea consecutivă a complementului este mecanismul care predomină în producerea tipurilor I și III de boală (forma idiopatică și în cele mai multe variante de glomerulonefrite mezangio-capilare secundare). Complexele imune depuse în glomeruli conțin antigene de mediu (virale, bacteriene, parazitare) sau endogene (antigene nucleare în LES, crioglobuline etc.). Activarea complementului se face predominant pe calea clasică, iar C_3 Nef este o variantă moleculară termostabilă (C_3 Nef t) cu acțiune lentă care activează faza terminală a căii clasice (C_3 , C_{5-9}).

3. *Activarea complementului pe calea alternă determină activarea trombocitelor* care stimulează la rândul lor proliferarea celulelor mezangiale și acționează chemotactic asupra monocitelor și neutrofilelor.

Diagnosticul diferențial. Diagnosticul diferențial trebuie făcut între forma idiopatică de boală și celelalte glomerulonefrite cronice mezangio-capilare sau membrano-proliferative secundare (tabelul XXXVI). Cunoașterea lor are importanță terapeutică (unele dintre ele au tratamente particulare) și prognostică.

Lipodistrofia se caracterizează prin zone de hipotrofie sau atrofie localizate asimetric la față, trunchi și brațe. Debutul este în copilărie, uneori după o rujeolă. Cea mai mare parte a bolnavilor cu lipodistrofie (80%)

au modificări serologice comune cu glomerulonefrita mezangio-capilară idiopatică (C_3 scăzut și C_3 NeF prezent). Numai 30% din bolnavii cu lipodistrofie fac la 5-20 ani după debutul acestei boli, o glomerulonefrită membrano-proliferativă a cărei etiologie poate fi postinfecțioasă (hipocomplementemia predispoaze la infecții).

Tratamentul glomerulonefritei mezangio-capilare primitive idiopatică

Tratamentul specific al glomerulonefritei mezangio-capilare primitive se bazează pe datele despre patogenia bolii și pe următoarele concluzii ale studiilor terapeutice privind tratamentul glomerulonefritelor cronice membrano-proliferative idiopatică:

- Boala renală activă, care se manifestă cu sindrom nefritic prelungit, cu hematurie constantă sau sindrom nefrotic poate fi influențată favorabil de corticoterapia prelungită și nu răspunde la ciclofosamidă sau alte imunosupresoare.

- Progresia insuficienței renale cronice care complică o glomerulonefrită membrano-proliferativă poate fi încetinită de tratamentul antiagregant plachetar sau anticoagulant.

Sindromul nefritic prelungit și sindromul nefrotic se tratează cu *Prednison* timp de 1-4 ani. Doza inițială este de 1 mg/kg corp zilnic sau 2-2,5 mg/kg corp la 2 zile și este administrată prelungit (de la câteva luni până la 1 an), scăderea dozei fiind determinată de ameliorarea până la dispariție a hematuriei sau remisiunea sindromului nefrotic. Reducerea dozei se face lent în decurs de 1 an până la dozele de 10 mg/zi sau 20 mg la 2 zile, care vor fi menținute 3-4 ani. Asemenea scheme terapeutice au ameliorat prognosticul mai ales la copii și tineri (supraviețuirea este citată la 75-90% din bolnavi după 10 ani, în funcție de precocitatea corticoterapiei).

Din nefericire, mulți bolnavi nu tolerează corticoterapia îndelungată și mai ales dozele mari din primul an al tratamentului datorită efectelor secundare (hipertensiune, encefalopatie hipertensivă).

Prezența insuficienței renale cronice (clearance-ul la creatinină <50 ml/min) scade eficiența corticoterapiei. Acestor bolnavi li se recomandă un tratament antiagregant plachetar (*dipiridamol 75 mg \times 3/zi și aspirină 300 mg/zi*) care stopează progresia insuficienței renale, dar nu are influență asupra proteinuriei și hematuriei.

Asocierea sindromului nefrotic cu insuficiența renală impune administrarea de prednison 1-4 ani + dipiridamol (75-100 mg \times 3-4 ori/zi) + acenocumarol (dozat în funcție de concentrația protrombinei serice) timp de 6 luni. Acest tratament stabilizează funcția renală și scade proteinuria, dar se poate complica cu sângerări.

Tratamentul cu ciclofosamidă și alte imunosupresoare nu are efecte favorabile în glomerulonefrita mezangio-capilară idiopatică.

Tratamentul cu alfa interferon este indicat în glomerulonefritele mezangio-capilare de etiologie virală (asociere cu virusul hepatitic B și C).

C. Glomerulonefritele cronice proliferative difuze idiopatice

Sunt boli rare și cu prognostic relativ sever. Clinic se caracterizează printr-un tablou care reunește următoarele sindroame: 1) un sindrom nefritic persistent cu hematurie microscopică constantă și proteinurie neselectivă; 2) un sindrom hipertensiv cu hipertensiune arterială cu valori medii sau severe, uneori rezistentă la tratament; 3) un sindrom nefrotic cronic cu proteinurie neselectivă, de multe ori rezistent la cortizon și la ciclofosamidă sau cu remisiuni incomplete după aceste medicamente și 4) un sindrom de insuficiență renală cronică care evoluează către stadiile terminale în 5 ani la 50% din bolnavi.

La o parte din bolnavi pot fi evidențiate în antecedente: infecții repetate streptococice, o endocardită bacteriană sau o nefropatie gravidică. Din nefericire resursele terapeutice sunt limitate la tratamentul HTA și la mijloacele igienico-dietetice aplicabile la toate glomerulonefritele cronice, cu insuficiență renală cronică sau cu sindrom nefrotic.

În prezența unei proteinurii >2 g, fără sindrom nefrotic dar cu insuficiență renală se administrează Prednison 20-30 mg + Aspirină + Dipiridamol, timp de 6 luni - 1 an, stabilizarea funcției renale impune continuarea tratamentului până la 3-4 ani.

Dacă se asociază sindrom nefrotic, se face tratament de probă cu Prednison 1 mg/kg corp o lună, apoi 40 mg/zi, 4-8 săptămâni. Dacă acest tratament este insuficient (proteinuria nu scade) sau remisiunea este parțială și/sau de scurtă durată se administrează ciclofosamidă 1-2 mg/kg corp în funcție de clearance-ul la creatinină, asociate la o doză mică de Prednison (20 mg/zi) timp de 2-3 luni.

Remisiunea sindromului nefrotic se susține cu Prednison 20-30 mg/zi, 6 luni-1 an.

D. Glomerulonefritele cronice nespecifice

Sunt glomerulonefrite care nu au caractere histologice și etiopatogenice particulare. Leziunile proliferative, îngroșările de membrane bazale și sinechiile dintre capilarele glomerulare și capsula Bowman sunt întotdeauna asociate, dar limitate (focale, segmentare). În fazele tardive, când microscopic rinichii sunt mici, ele sunt dominate și chiar înlocuite de glomeruloscleroză. Cu cât insuficiența renală este mai avansată, cu atât biopsia renală nu mai oferă informații utile pentru diagnostic, prognostic și tratament.

Etiopatogenia glomerulonefritei cronice nespecifice este greu de precizat. Factorii infecțioși și hipertensiunea arterială pot fi implicați în producerea și progresia nefropatiei. În plus boala nu are caractere particulare imunologice în ser și la nivelul țesutului renal (pauciiimune).

Clinic se caracterizează prin modificări urinare persistente (proteinurie 1-3 g/24 ore ± hematurie microscopică), hipertensiune arterială cu valori puțin sau moderat crescute, insuficiență renală lent progresivă. Dia-

gnosticul se pune plecând fie de la explorările efectuate pentru o hipertensiune arterială, fie de la semnele unei insuficiențe renale cronice (anemie, dureri osoase, tulburări dispeptice) sau odată cu un puseu acut de glomerulonefrită care debutează de obicei intrainfecțios (hematurie și cilindri hematici).

Ecografic, rinichii sunt mici, egali și cu suprafețe granulare și au un sistem pielocaliceal normal.

Evoluția se întinde de-a lungul a 10-20-25 ani, iar prognosticul este determinat în special de existența și evoluția sindromului hipertensiv.

Tratamentul este simptomatic. Se tratează hipertensiunea arterială, infecțiile urinare intercurente și se elimină factorii nefrotoci.

II. NEFROPATII GLOMERULARE CU LEZIUNI NEPROLIFERATIVE

A. Glomerulopatia sau glomerulonefrita membranoasă (GM)

Definiție. GM se caracterizează clinic prin sindrom nefrotic impur sau proteinurie izolată, leziuni caracteristice la biopsia renală, remisiuni spontane și răspuns variabil la cortizon.

Modificări histologice. La microscopul optic modificarea caracteristică constă în îngroșarea difuză a membranelor bazale glomerulare. Îngroșarea se datorează prezenței a două tipuri de depozite:

- depozite subepiteliale (extra- sau epimembranoase) dispuse difuz, vizibile cu microscopul electronic; ele sunt constituite din material imun identificat în imunofluorescență (IgG și C₃ în glomerulonefrita membranoasă idiopatică și IgG, IgA și C_{1q} în glomerulopatia membranoasă lupică);

- depozite discontinue constituite din material PAS pozitiv și argiroflic care la microscopul optic și electronic au aspect de spiculi ("spikes") și dau o imagine striată comparată cu "o roată dințată". Spiculi se dezvoltă între depozitele imune și în final le înglobează.

Clasificarea (stadializarea) histologică a GM se face în funcție de mărimea și dispunerea acestor 2 tipuri de depozite la microscopul electronic:

- stadiul I: depozite subepiteliale, fără aspect de roată dințată (fără spiculi). În acest stadiu microscopul optic poate evidenția numai modificări glomerulare minime ducând la formularea diagnosticului greșit de nefroză lipidică; diagnosticul poate fi corectat dacă materialul biopsic este examinat în imunofluorescență, care evidențiază natura imună a depozitelor subepiteliale;

- stadiul II: depozite subepiteliale mari, separate de spiculi;

- stadiul III: membranele bazale glomerulare sunt îngroșate difuz datorită depozitelor imune mari și a prezenței multor spiculi;

- stadiul IV: membrana bazală glomerulară este îngroșată mult și neregulat datorită resorbției pe alocuri a unor depozite subepiteliale și absenței spiculilor.

Tabloul clinic. GM se manifestă cu sindrom nefrotic (70%) sau proteinurie izolată, persistentă (30% din cazuri). Sindromul clinic caracteristic GM este sindromul nefrotic (20-30% din sindroamele nefrotice la adulți și 2-5% din sindroamele nefrotice la copii). Vârsta celor mai mulți bolnavi este cuprinsă între 30-50 ani, dar s-a descris GM și la vârsta de 80 ani. Boala este mai frecventă la bărbați (de 2-3 ori față de femei).

Sindromul nefrotic este impur: el are variabil hematurie microscopică (50% din adulți și 90% din copii) și hipertensiune arterială (25-40% din adulți și 6% din copii); insuficiența renală cronică este prezentă în momentul diagnosticului la 10-30% din bolnavi, iar în 10 ani 30% din bolnavii cu GM ajung în stadiul uremic.

Evoluție, complicații. Boala se caracterizează prin remisiuni spontane frecvente: la 25% din bolnavi sindromul nefrotic se remite complet, iar la alți 25% remisiunea este parțială cu proteinurie persistentă și funcție renală stabilă. Prognosticul este mai bun la copii și la femei decât la adult, respectiv la bărbați. Elementele de prognostic prost sunt: sindromul nefrotic sau proteinuria >2 g/24 ore, persistente mai mult de 3 ani, deteriorarea funcției renale în primii 2,5 ani după diagnostic și prezența leziunilor de fibroză interstițială la biopsia renală.

GM are două complicații: tromboza de venă renală și glomerulonefrita rapid progresivă, cu sau fără anticorpi antimembrană bazală glomerulară (ultima complicație este mai frecventă la copii).

Etiologie. Patogenie. *Etiologia* GM poate fi identificată la 20-30% din cazuri. La ceilalți bolnavi (70-80%) boala are caracter idiopatic (primitiv) (tabelul XXXVII). Indiferent de cauză, evoluția nefropatiei este asemănătoare, dar prognosticul bolnavilor cu GM secundară este determinat de boala cauzală.

TABELUL XXXVII

Etiologia glomerulonefritelor membranoase (GM)

<i>Grupa etiologică</i>	<i>Boala sau agentul etiologic</i>
Cauză necunoscută	GM idiopatică (70-80%)
Infecții	Hepatita B (1%) Sifilis Malarie Filariază Lepră
Boli autoimune	LES (5%) PR Sindrom Sjögren Tiroidite Ciroză biliară primitivă Pemfigus bulos Dermatită herpetiformă

TABELUL XXXVII (continuare)

Substanțe chimice	Săruri de Aur Penicilamină la indivizii cu HLA DR ₃ Captopril Antiinflamatorii nesteroidiene Anticonvulsivante Compuși cu Hg (cosmetice) Săruri de bismut
Tumori (3-16%)	Carcinoame (bronșic, colon, sân, stomac, prostată) Limfoame
Alte cauze	Diabet zaharat Siclemie Transplant renal

(Procentele dintre paranteze indică frecvența cauzei respective din totalul bolnavilor cu GM)

Patogenia este imună. Ea constă în formarea de complexe imune "in situ" având ca punct de plecare fie antigene localizate în spațiul subepitelial sau epitopi situați pe celulele epiteliale (ca în nefrita Heyman a șobolanului), fie antigene cationice necunoscute sau cunoscute care se leagă (sunt "plantate") de un situs anionic al membranei bazale glomerulare, inițiind formarea depozitelor imune.

Antigenul glomerular nativ este localizat de-a lungul laminei rara externă a MBG sau în veziculele membranei podocitelor; anticorpii care se fixează pe el este un autoanticorp circulant.

Antigenul extrinsec "plantat" în glomerul datorită unei afinități electrostatice este cunoscut în GM secundare (antigeni infecțioși, tumorali, sau ADN dublu catenar). În plus, la unele GM secundare (hepatita B, malarie, neoplasme) patogenia constă în depunerea de CI circulante în glomeruli.

Activarea locală a complementului se produce după formarea complexelor imune sau după depunerea de CI circulante în spațiul subepitelial. Ulterior sunt activate enzimele oxidoreductoare (NADPH oxidoreductaza, flavocitocromul) care formează specii reactive de oxigen, care contribuie la rândul lor la leziunile podocitare ce duc la pierderea permeabilității normale a filtrului glomerular. Podocitele lezate generează factori de creștere fibroblastici care amplifică leziunile celulare și glomeruloscleroza. În GM complementul seric este normal.

Tratament. Tratamentul trebuie să țină seama de următoarele principii:

1. GM fără sindrom nefrotic cu funcție renală stabilă și proteinurie <2 g/24 ore nu are un tratament specific.

2. În GM cu sindrom nefrotic eficacitatea corticoterapiei este controversată datorită procentului mare de remisiuni spontane. Totuși, în GM cu sindrom nefrotic fără insuficiență renală se aplică 2 variante terapeutice din momentul diagnosticului:

varianta a): Prednison, 1 mg/kg corp/zi sau 2 mg/kg corp la 2 zile timp de 2 luni; remisiunea impune scăderea dozelor în decurs de 4-8 săptămâni;

varianta b): se fac 3 cicluri de tratament, fiecare cu durata de 2 luni (cura Ponticelli):

- o lună metilprednisolon 1 g i.v. în prima zi, urmat de prednison 0,5 mg/kg corp/zi, în zilele următoare;

- o lună clorambucil 0,2 mg/kg corp/zi.

3. Ciclofosfamida este eficace în GM cu insuficiență renală la care creatinina serică este mai mică de 6 mg%. De aceea, la bolnavii cu GM cu sindrom nefrotic sau cu proteinurie persistentă mai mare de 2 g/24 ore și insuficiență renală se administrează: Prednison 30 mg/zi sau 60 mg la 2 zile + ciclofosfamidă 2 mg/kg corp/zi timp de 6 luni.

B. Glomeruloscleroza focală și segmentară (GSFS)

Definiție. Este o nefropatie glomerulară cronică cu prognostic prost, care se caracterizează clinic prin sindrom nefrotic impur, de cele mai multe ori corticorezistent și histologic prin glomeruloscleroză și hialinoză focală și segmentară.

Tablou clinic. Debutul este frecvent la vârsta de 20-30 ani, dar boala apare și la copii (Rich în 1957 a fost primul care a descris-o cu ocazia autopsiei unui copil cu sindrom nefrotic), la adulți și bătrâni (până în jurul vârstei de 70 ani). Se manifestă cu sindrom nefrotic impur (60-70% din bolnavi), cu proteinurie medie selectivă sau neselectivă, HTA, hematurie microscopică și insuficiență renală cronică. Aproximativ 20% din bolnavi au numai proteinurie sau hematurie izolate, la care se asociază în timp insuficiență renală cronică.

Modificări histologice

La microscopul optic boala se caracterizează prin: scleroză glomerulară segmentară (de obicei mezangială) și hialinoză segmentară a capilarelor glomerulare. Leziunile interesează, în prima parte a bolii, glomerulii juxtamedulari și are 2 localizări segmentare preferențiale, care variază de la bolnav la bolnav: predominant hilar sau predominant în zona joncțiunii glomerulo-tubulare ("tip lezion"). Leziunile glomerulare segmentare sunt de obicei aderente de capsula Bowman.

În fazele avansate ale bolii se ajunge la fibroză glomerulară, globală și focală. Leziunile glomerulare se asociază cu atrofie tubulară și modificări de nefrită interstițială. Microscopia în fluorescență evidențiază depozite glomerulare de IgM, C₃ și C_{1q} în ariile sclerotice; acestea sunt localizate cu microscopul electronic, subendotelial și mezangial.

Etiopatogenicie. 1. *GSFS primitivă* nu are o cauză aparentă și are tabloul clinic descris mai sus. La debutul sindromului nefrotic, microscopul optic poate arăta leziuni glomerulare minime ducând la diagnosticul greșit

de nefroză lipoidică. Patogenia, frecvent postulată presupune existența unui factor circulant, neidentificat (probabil o limfokină) care determină boala printr-un mecanism asemănător în parte cu mecanismul patogenetic al nefrozei lipoidice sau prin afectarea podocitelor. Ipoteza se bazează pe descrierea unor bolnavi cu GSFS care fac proteinurie severă la un interval scurt de timp după transplantul renal.

2. *GSFS secundară* apare după realizarea unor condiții experimentale particulare. Astfel, leziunile de GSFS pot fi produse experimental după administrarea de puromicină (mecanism toxic), după o agresiune imună (anticorpi antimembrană bazală glomerulară la șoarecii NZB/NZW) sau după rezecția a 4/5 din rinichi (hiperfiltrare).

În patologia umană GSFS apare secundar unor multiple condiții patologice: glomerulonefrite cronice postinfecțioase (streptococică sau cu HIV); agresiuni toxice, alergice sau ischemice (heroină, polen, siclemie); în cursul evoluției unei glomerulonefrite cronice cu IgA sau după vindecarea unei vasculite renale; în cadrul sindromului Alport sau după o nefropatie de reflux, nefrectomie unilaterală sau agenezie renală. În toate aceste stări patologice la patogeneza leziunilor de tip GSFS contribuie hiperfiltrarea și hipertensiunea glomerulară.

Evoluție. Prognostic. Prognosticul este prost, deoarece sindromul nefrotic este de obicei corticorezistent. Bolnavii la care sindromul nefrotic se remite prin tratament cu prednison au o evoluție bună din punct de vedere funcțional (10-30%). Ceilalți bolnavi (30-50%) care au sindrom nefrotic persistent sau cu remisiuni incomplete și temporare sub corticoterapie fac insuficiență renală cronică, care ajunge în faza terminală în decurs de 5-10 ani.

Prognosticul este asemănător pentru adulți și copii. Bolnavii cu localizarea leziunilor în zona joncțiunii glomerulo-tubulare au un prognostic mai bun.

Tratament. Glomerulopatia fără sindrom nefrotic (cu proteinurie izolată) nu se tratează cu cortizon sau imunosupresie. GSFS cu sindrom nefrotic se tratează cu prednison cu doze mari (80 mg/zi) 4-8 săptămâni. Lipsa de răspuns impune oprirea corticoterapiei (scăzând progresiv prednisonul) și trial terapeutic cu ciclofosamidă (2,5 mg/kg corp/zi) sau leu-keran, 6-8 săptămâni.

Efectul ciclosporinei este controversat. O parte dintre autori o recomandă în GSFS cu sindrom nefrotic rezistent la corticoizi, ea putând induce o remisiune. Remisiunea este de cele mai multe ori incompletă și dependentă de ciclosporină. Alți specialiști susțin că acei bolnavi la care cortizonul rămâne fără efect, nu pot fi ajutați nici de terapia cu ciclosporină.

C. Glomerulopatia cu leziuni minime (GLM)

Definiție. Se caracterizează prin sindrom nefrotic pur, corticosensibil și cu prognostic bun, iar histologic prin leziuni minime sau absente la microscopul optic, electronic și în fluorescență.

Modificări histologice. GLM se definește numai printr-o explorare histologică completă cu microscopul optic, electronic și în imunofluorescență. Cu microscopul optic, glomerulii sunt normali și mici; unii autori admit existența unei proliferări minime a matricei mezangiale; nu sunt leziuni tubulo-interstițiale.

Cu microscopul electronic nu se văd depozite electronodense; aspectul frecvent descris de "fuziune" a proceselor podocitare, cu păstrarea limitelor celulelor epiteliale, este nespecific și apare în majoritatea cazurilor cu proteinurie mare.

La microscopia în fluorescență nu se găsesc depozite imune în glomeruli. Prezența unor depozite mezangiale minime de IgM sau IgE a fost semnalată de puțini autori și nu este o caracteristică pentru GLM idiopatică (nefroza lipoidică).

Explorarea histologică limitată numai la microscopia optică (fără examenul în imunofluorescență și cu microscopul electronic) nu este suficientă pentru diagnosticul sigur de GLM deoarece aspectele descrise numai cu microscopul optic pot apărea și în alte nefropatii. Astfel de modificări se pot întâlni în:

- GM și GSFS în perioadele incipiente ale celor 2 boli;
- unele glomerulonefrite cu "leziuni minime mezangiale" de fapt glomerulonefrite proliferative mezangiale idiopatice (cu depozite de IgM sau C₃) sau secundare (poststreptococice, lupice sau din purpura Henoch-Schönlein);
- sindrom Alport;
- nefrita tubulo-interstițială.

Tablou clinic. GLM apare clinic ca un sindrom nefrotic pur: proteinurie selectivă, fără hematurie, HTA și insuficiență renală.

Modificările paraclinice sunt: hiposerinemie (la copii uneori sub 10 g‰), scăderea marcată a IgG și eventual creșterea IgM, absența CIC și absența din urină a C₃ și FDP (produși de liză ai fibrinogenului).

Etiopatogenie. 1. *GLM idiopatică sau nefroza lipoidică* constituie cauza majorității sindroamelor nefrotice la copil (70%) și a 25% din sindroamele nefrotice ale adultului. Vârstele cele mai afectate sunt cuprinse între: 2-6 ani, 6-15 ani, 40-60 ani. Este mai frecventă la bărbați (raportul bărbați/femei = 1,3-2/1).

Patogenia este necunoscută. Intervenția unor mecanisme imune este sugerată de răspunsul favorabil la cortizon și ciclofosamidă, ciclosporină, lekeran. Este postulată intervenția unui mecanism imun de tip IV: apariția unei clone anormale de celule T care secretă o limfokină care neutralizează sarcina electrică negativă a glomerulilor, hematiilor și trombocitelor. Rezultă o proteinurie mare selectivă, care constă în albuminurie severă. Boala are o predispoziție genetică, sugerată de incidența sa crescută la persoanele cu anumite grupe de antigene HLA (HLA. DR7 în Europa și HLA. DR8 în Japonia).

2. *GLM secundară* apare:

- în cursul evoluției bolii Hodgkin sau al unor bolnavi cu carcinome;

- la unii bolnavi atopici cu antigene tip HLA-B 12, după expunerea la polenuri, înțepături de albină, toxine de stejar, lapte de vacă sau vaccinări. Se sugerează în aceste cazuri intervenția mecanismului de tip I (reaginic);

- după antiinflamatoare nesteroidiene; în aceste cazuri GLM se asociază cu leziuni de nefrită interstițială.

Evoluție. Prognostic. Istoria naturală a GLM idiopatice se caracterizează prin remisiuni spontane frecvente (25%) și după cortizon (95% după 3 luni de corticoterapie). Recăderile postterapeutice, unice sau multiple, și corticodependența sunt mai frecvente la copii decât la adulți. Este posibil ca o parte din copii să facă din nou sindrom nefrotic la vârsta adultă.

Nefroza lipoidică se complică rar cu insuficiență renală acută, care este reversibilă; aceasta apare la unii bolnavi cu sindrom nefrotic sever, tratați excesiv cu diuretice și este secundară hipovolemiei severe, obstrucției tubulare prin precipitarea proteinelor și cu resturi de celule epiteliale glomerulare.

Insuficiența renală cronică este, de asemenea, rară: 1% din adulți și copii.

Hiperlipemia nu este de lungă durată, iar tromboza de venă renală este rară. Pot apărea, totuși, complicații trombotice la bolnavii cu hiposerinemie severă.

Supraviețuirea bolnavilor după 10 ani este de 93-98% pentru copii, de 90% pentru adulți și de 50-60% pentru vârstele mai mari de 60 ani.

Diagnostic diferențial. Sindromul nefrotic primitiv, pur și corticosensibil este caracteristic pentru nefroza lipoidică. Prezența hematuriei, a proteinuriei neselective, hipertensiunii arteriale, insuficienței renale sau a hipocomplementemiei impune diagnosticul diferențial cu: GM, GSFS, glomerulonefrita mezangio-capilară și sindromul Alport. De obicei biopsia renală ajută la stabilirea diagnosticului corect. Glomerulonefritele cu leziuni proliferative, mezangiale minime nu se manifestă frecvent cu sindrom nefrotic, ci au proteinurie sau hematurie izolate (tabelul XXXVIII).

Tratament. Corticoterapia este indicația de elecție în GLM. Prednisolonul sau prednisonul cresc tendința naturală a bolii de a face remisiuni spontane, iar remisiunea după corticoterapie este o caracteristică importantă a bolii. De aceea, lipsa de răspuns după cel mult 3 luni de tratament cortizonic indică foarte probabil o eroare de diagnostic și constituie o indicație de biopsie renală. Doza inițială (de inducere a remisiunii) este de 1 mg/kg corp/zi la adult și de 60 mg/m² la copil. Definirea remisiunii se face după mărirea proteinuriei și nu după absența edemelor sau gradul hiposerinemiei. Remisiunea completă se definește prin scăderea proteinuriei sub 0,2 g/24 ore, iar remisiunea incompletă prin reducerea proteinuriei la mai puțin de 50% din valorile care au precedat corticoterapia sau o proteinurie persistentă de 0,2-2 g/24 ore, cu funcție renală bună. Remisiunea se obține după 4 săptămâni de prednison (85% din bolnavi), după 8 săptămâni (8% din bolnavi) și după 12 săptămâni (5% din bolnavi). După obținerea remisiunii, doza

inițială de prednison se scade cu 50%, treptat, în decurs de câteva săptămâni. Tratamentul de întreținere cu această doză înjumătățită durează 3-6-12 luni, renunțarea la prednison făcându-se prin scăderea lentă a dozelor de întreținere.

TABELUL XXXVIII

Diagnosticul diferențial al nefrozei lipidice

GLM	GM	GSFS
Mo. - creștere difuză a matri- cei mezangiale - pot apărea puțini glomeruli cu scleroză globală, dar nu segmen- tară	- îngroșare uniformă a membranelor bazale - spikuli (aspect dințat)	- hialinoză segmentară - scleroză intercapilară focală
M.E. - aglutinarea podocitelor - absența depozitelor	- aglutinarea podocitelor - depozite subepiteliale	- aglutinarea podocitelor - depozite subepiteliale, mezangiale
M.F. - absența depozitelor imune	- depozite Ig și C	- depozite IgM, C ₃ , C _{1q}
Leziuni tubulo-interstițiale - absente	- în stadii avansate	- frecvente
Sindrom nefrotic - 100%	- 70%	- 80%
Proteinurie izolată - numai în remisiunile incomplete	- 30%	- 20%
Selectivitatea proteinuriei - selectivă	- neselectivă - mediu neselectivă	- neselectivă
HTA Hematurie Insuficiență renală - absente	- prezente	- prezente
Remisiuni spontane - 25%	- 25%	- rare, trecătoare, incomplete
Remisiuni terapeutice - 95%	- ?	- 10-30%
Răspuns la cortizon - de regulă	- controversat - doze mari	- prost

Mo. = microscopia optică; M.E. = microscopia electronică; M.F. = microscopia cu imunofluorescență

Recăderile multiple (2 recăderi în cursul a 6 luni), corticodepen- dența (reapariția proteinuriei în cursul scăderii dozelor de prednison sau la 2 săptămâni după oprirea corticoterapiei la 30-40% din bolnavi) și corti- corezistența (recăderile frecvente după reluarea tratamentului cu prednison la 10-50% din bolnavi) sunt tratate prin cure scurte (2-3 luni) cu ciclofosfamidă

(1-2 mg/kg corp/zi) sau clorambucil (0,1-0,2 mg/kg corp/zi). Aceste cure măresc durata remisiunilor induse de corticoterapie. Azathioprina este insuficientă. Ciclofosfamida sau clorambucilul sunt indicate la bolnavii care dezvoltă complicații cortizonice sau necesită doze mari de prednison pentru menținerea remisiunii.

În ultimii ani s-au încercat și alte variante terapeutice cum ar fi: pulsul cu metilprednisolon, 3 zile urmat de prednison per os în doză mică.

D. Glomerulopatiile fibrilare (GF)

GF sunt definite prin aspectele descrise cu microscopul electronic: prezența unor depozite "fibrilare" predominant mezangiale.

Modificări histologice. Microscopul optic nu indică modificări caracteristice. Se descriu: proliferare mezangială și îngroșarea pereților capilarelor glomerulare, uneori semilune și leziuni interstițiale (inflamație, fibroză) și vasculare (arterioloscleroză).

Microscopul electronic evidențiază elementul morfologic care definește boala: microfibrilele. În funcție de dimensiunile și dispoziția spațială a acestora, anatomo-patologii vorbesc de o "*glomerulonefrită fibrilară*" (microfibrilele cu un diametru ≤ 30 nm, dispuse la întâmplare în mezangium) sau de o "*glomerulonefrită imunotactoidă*" (microfibrilele cu diametrul ≥ 30 nm, dispuse în mănunchiuri paralele, sub forma unor structuri microtubulare numite "tactoizi" similare cu tactoizii formați de hemoglobina S).

Microfibrilele sunt alcătuite din imunoglobuline și complement. În forma fibrilară imunoglobulinele sunt policlonale și predomină subclasa IgG4, în varietatea imunotactoidă, imunoglobulinele depuse au o structură anormală; sunt monoclonale și nu pot fi detectate în serul bolnavului, fiind produse în cantitate mică.

Etiopatogenie. Patogenia GF este imună. Originea microfibrilelor este plasmatică (Ig, C₃ și probabil fibronectină plasmatică), dar mecanismul prin care aceste structuri duc la lezarea glomerulilor este neclar.

În funcție de cunoașterea cauzei se descriu glomerulopatii fibrilare idiopatice și secundare. Ultimele apar în numeroase boli:

- LES, boala mixtă de țesut conjunctiv, sindrom Sjögren, vasculite;
- crioglobulinemii și paraproteinemii;
- limfoame și adenocarcinoame (gastrice);
- infecția cu virus hepatitic C;
- amiloidoză.

Tablou clinic. Forma idiopatică se caracterizează prin proteinurie mică, medie sau sindrom nefrotic și HTA; este mai frecventă la bărbații cu vârsta cuprinsă între 40-50 ani; se complică cu insuficiență renală avansată în 50% din cazuri, după 4-5 ani de evoluție. Boala poate recidiva la grefa renală. În ser C₃ și C₄ sunt normale.

Glomerulonefritele fibrilare - imunotactoide idiopatice au un prognostic prost. Corticoterapia, medicația imunosupresoare și plasmafereza influențează parțial sau deloc evoluția bolii.

E. Glomerulopatiile ereditare

Sindromul Alport (glomerulopatia sau nefrita cronică ereditară)

Sindromul Alport (descriș în 1927) este o afecțiune renală familială care are 2 caractere:

- o asociere clinică caracteristică: sindrom nefritic cronic, hematurii macroscopice repetate, surditate de percepție bilaterală și modificări oculare;
- leziuni caracteristice ale membranei bazale glomerulare vizibile cu microscopul electronic.

Numele de glomerulonefrită sau nefrită cronică se datorează prezenței clinice a sindromului nefritic și a hematuriei, precum și a unor modificări histologice de glomerulonefrită cronică proliferativă nespecifică și de nefrită interstițială, vizibile cu microscopul optic. Deoarece leziunea care individualizează boala este de membrană bazală glomerulară, nefropatia ereditară Alport se încadrează în grupa nefropatiilor glomerulare neproliferative. Prevalența bolii este de 1/10 000 în populația generală și 1/5 000 în unele grupuri etnice.

Tablou clinic. Manifestarea clinică dominantă a nefropatiei este hematuria macroscopică (recidivantă) și microscopică cvasicontinuuă. Debutul hematuriei poate fi în primul an de viață sau în anii copilăriei. Se asociază de obicei proteinurie moderată (1-2 g/24 ore). Debutul la vârstă adultă este mai rar și se caracterizează prin sindrom nefritic (proteinurie 1,2 g/24 ore și hematurie microscopică). Alte două sindroame renale, întâlnite în special la bărbați, se pot adăuga celor semnalate, dând o alură de gravitate bolii: sindromul nefrotic (în 30-40% din cazuri) și insuficiența renală cronică. La bărbați, insuficiența renală este progresivă și ajunge în stadiul terminal la o vârstă care variază între 30-60 ani, dar unele cazuri severe fac insuficiența renală avansată în anii copilăriei. Femeile fac o boală cu aspect benign, caracterizată prin proteinurie sau/și hematurie mică și, rar, insuficiență renală, care ajunge la stadii avansate la vârste mari.

Surditatea de percepție poate fi ușoară, moderată sau severă și se diagnostichează prin audiometrie; ea poate lipsi.

Anomaliile de vedere (la 30% din bolnavi) constau în lenticonus anterior bilateral, retinopatie pigmentară, cataractă. Rar, și la copii, nefrita și surditatea se pot asocia cu trombocitopenie cu macrotrombocite și leiomiomatoză esofagiană; s-au mai descriș asocieri de nefropatie ereditară cu hiperprolinemie, disfuncții cerebrale și foliculită perforantă.

Forme clinice. În sindromul Alport genitorii pot fi aparent sănătoși, femeile fiind în general subdiagnosticate. De asemenea, la începutul bolii nu există o corelație între aspectul anatomo-patologic și evoluție. Se descriu 2 variante:

1. *Varianta clasică* a sindromului Alport cu o transmitere legată de cromozomul X, se manifestă prin hematurie, hipoacuzie și modificări oculare. Bărbații fac de obicei o formă cu manifestări clinice și evoluție severă, iar femeile au o evoluție mai lentă și cu alură mai blândă a bolii.

2. În *varianta neclasică* boala are transmitere autosomală și se manifestă cu hematurie, fără fenomene auditive și oculare.

Modificări histologice. Microscopia optică nu are valoare pentru diagnosticul pozitiv de sindrom Alport deoarece nu evidențiază modificări specifice. Pot apărea: a) leziuni glomerulare minime (anse capilare, care au diametrul mai mic decât la normali, glomerulii au aspect fetal și membranele bazale glomerulare se colorează mai puțin față de normal); b) modificări de glomerulonefrită cronică nespecifică (proliferare endocapilară, leziuni de scleroză focală, îngroșări și fragmentări segmentare ale membranelor bazale ale capilarelor glomerulare) și c) nefrită interstițială cronică. În interstițiu apar uneori celule spumoase, încărcate cu lipide neutre anizotrope și mucopolizaharide.

Imunofluorescența nu evidențiază depozite imune.

Leziunea caracteristică bolii se găsește în membranele bazale glomerulare și este vizibilă cu microscopul electronic. Membrana bazală este îngroșată și fisurată, iar lamina densa este laminarizată, subțiată sau neregulat îngroșată. Uneori se evidențiază "corpi glomerulari" (500 Å) în lamina densa și rara externa.

Diagnostic. Criteriile de diagnostic ale sindromului Alport sunt sintetizate în tabelul XXXIX.

Anomalii moleculare și genetice. Antigenicitatea membranei bazale glomerulare este anormală. Defectul molecular în forma clasică a sindromului Alport se află pe o genă localizată pe brațul lung al cromozomului X. Această genă codifică lanțul α_5 al moleculei de colagen IV din membranele bazale glomerulare, capsula cristalinului, membranele bazale auditivă și epidermică. Lipsa lanțului α_5 atrage "în lanț" alte două modificări evidențiable în imunofluorescența cu anticorpi monoclonali dirijați împotriva porțiunii noncolagenice a lanțurilor α_1 - α_6 :

a) Defecte de structură și distribuție a lanțurilor α_1 - α_6 și a colagenului tip V și VI, răspândite pe toată întinderea membranelor bazale glomerulare (modificare precoce) și chiar dispariția α_1 - α_2 , cu persistența colagenului V și VI (modificare tardivă).

Criterii de diagnostic în sindromul Alport

<i>Microscop optic</i>	<i>Microscop electronic</i>	<i>Imunofluorescență</i>	<i>Clinic</i>	<i>Asocieri</i>
1. Anse capilare mai mici față de normal	Îngroșare și scindare a MBG	1. Deficit de: - lanț α_5 din colagenul tip IV în forma clasică - lanț α_3 din colagenul tip IV în forma neclasică	I. Modificări renale - Hematurie - Proteinurie - IRC	- Leiomiomatoză - Hiperprolinemie - Disfuncții cerebrale
2. MBG se colorează mai puțin față de normal		2. Defecte în distribuția lanțurilor α_1 și α_2 și a colagenului tip V și VI: a) Precocce-distribuție anormală în MBG a lanțurilor α_1 și α_2 și a colagenului V și VI, pe toată întinderea și grosimea MBG b) Tardiv - dispariția lanțurilor α_1 și α_2 , cu persistența colagenului V și VI	II. Modificări auditive: - Hipoacuzie de percepție - Surditate	- Trombopenie - Foliculită perforantă
3. Glomeruli asemănători cu cei fetalii			III. Modificări oculare: - Lenticonus anterior bilateral - Sferofakie	

b) Lanțul α_3 ("antigenul Goodpasture") nu se mai integrează în membrana bazală glomerulară. Lipsa acestuia face ca un ser care conține în titru mare anticorpi antimembrană bazală glomerulară să se fixeze discontinuu pe membranele bazale ale glomerulilor din rinichiul cu sindrom Alport.

În familiile cu sindrom Alport și leiomiomatoză familială deleția afectează genele pentru lanțurile α_5 - α_6 .

În 85% din cazuri transmiterea defectelor moleculare este legată de sex și este de tip dominant. Boala este transmisă mai frecvent de mame și e mai gravă la bărbați. Bărbații afectați de boală nu transmit gena mutantă băieților lor, ci numai fetelor. Femeile transmit gena fie la 50% din băieți, fie la 50% din fete.

La 15% din cazuri, transmiterea este autosomală, dominantă sau recesivă. În această formă neclasică, defectul molecular afectează genele pentru lanțurile α_3 și α_4 .

Tratament. Sfatul genetic se bazează pe analize ale ADN.

Tratamentul HTA și insuficienței renale nu are particularități. Sindromul nefrotic este rezistent la chimioterapie, iar transplantul renal la acești bolnavi are evoluție asemănătoare cu grea renală practică pentru alte glomerulonefrite cronice cu insuficiență renală cronică.

Boala Fabry (angiokeratoma corporis difuzum)

Etiopatogenie. Deficitul de alfa-galactozidază produce acumularea de sfingolipide neutre în rinichi (glomeruli, vase, epiteliu tubular). Gena deficitară se află pe cromozomul 22 (Xq 22), iar defectul genetic are o frecvență de 1/40 000 la bărbații homozigoți care mor înainte de 50 ani prin insuficiență renală.

Formele heterozigote au un prognostic bun.

Modificări histologice. Substratul histologic constă la microscopul optic în depunerea de lipide în celulele endoteliului vascular și în celulele epiteliale viscerale glomerulare (celule spumoase) și glomeruloscleroză.

Microscopul electronic evidențiază incluzii dense, osmiofile ("corpi mielinici") în lizozomii celulelor glomerulare, tubulare și vasculare.

Tablou clinic. Manifestările clinice sunt rezultatul depunerii de sfingolipide (ceramide) în endoteliul vascular din piele, nervi, cord, creier și rinichi. Bolnavii au: angiokeratoame cutanate, dureri intermitente în membre, precipitate de stres și schimbări meteorologice, ischemie cardiacă și cerebrală, leziuni corneene.

Nefropatia se manifestă cu: defecte de concentrație ale urinei, proteinurie (debut după 30 ani), insuficiență renală (după 40-50 ani). În sedimentul urinar se găsesc hematii, cilindri și corpi grăsoși la microscopul optic și corpi "mielinici" la microscopul electronic.

Diagnosticul se pune cu ajutorul biopsiei de piele și biopsiei renale. Alfa-galactozidaza este scăzută sau absentă în plasmă și leucocite.

Tratamentul se adresează insuficienței renale. Crizele dureroase în membre se tratează cu fenitoin și carbamazepină.

Alte nefropatii glomerulare ereditare cu hiperlipoproteinemie

Sindroamele hiperlipoproteice ereditare se asociază cu glomerulopatii.

Deficitul în lecitin-colesterol-acyl-transferază (boala "ochilor de pește") se caracterizează prin prezența unor lipoproteine cu moleculă mare, bogate în proteine, care se depun în glomeruli și duc la insuficiență renală.

Boala cunoscută sub numele de *glomerulopatia lipoproteinemică* a fost descrisă în Japonia (1991); ea se caracterizează prin existența în plasmă a unei apolipoproteine anormale (apo E) și prin prezența de trombi lipoproteinemici intraglomerulari.

Aceste sindroame au o semnificație particulară, deoarece arată că lipoproteinele anormale sau de dimensiuni mari contribuie la patogenia unei glomerulopatii.

PRINCIPII DE TRATAMENT ÎN BOLILE GLOMERULARE CRONICE

Tratamentul NG cronice se adresează etiologiei, mecanismului patogen și unor factori nespecifici care contribuie la progresia insuficienței renale cronice.

A. Tratamentul patogenic. Cea mai mare parte a NG cronice sunt idiopatice. În aceste condiții tratamentul lot patogenic (imunologic) ține seama de:

1. mărirea proteinuriei și prezența sindromului nefrotic;
2. prezența și stadiul insuficienței renale cronice;
3. modificările histologice evidențiate prin biopsia renală.

În practica clinică se întâlnesc următoarele situații:

a) NG cronice cu o proteinurie constantă sub 2 g/24 ore, fără azotemie; acestea, de principiu, nu au indicații de tratament patogenic (imunologic);

b) NG cronice cu proteinurie peste 2 g/24 ore, dar fără sindrom nefrotic, ar trebui tratate după stabilirea unui diagnostic cât mai complet prin efectuarea biopsiei renale. Astfel, glomerulonefritele cronice (NG cu leziuni proliferative) și glomerulopatia membranoasă au indicație de prednison în doze mici sau medii (0,5 mg/kg corp/zi), 1-4 ani; dacă bolnavii au și insuficiență renală se asociază la corticoterapie ciclofosfamida în glomerulonefrita proliferativă mezangială și în glomerulonefrita membranoasă sau tratament antiagregant plachetar (dipiridamol + aspirină) în glomerulonefrita mezangio-proliferativă. În GSFS fără sindrom nefrotic, tratamentul cu prednison, ciclofosamidă sau anticoagulante nu influențează istoria naturală a bolii.

c) Prezența SN fără cunoașterea leziunilor histologice implică un trial terapeutic cu prednison 1 mg/kg corp/zi, 30-45 zile; rezultatele negative ale acestui tratament impun, la bolnavii la care biopsia renală este contraindicată, asocierea ciclofosfamidei (trial timp de 2 luni). Cunoașterea leziunilor histologice determină aplicarea schemelor terapeutice expuse la capitolele consacrate fiecărui tip de NG:

- Prednison ± ciclofosamidă în glomerulonefrita proliferativă mezangială cu depozite de IgA.

- Schema Ponticelli (Prednison + Leukeran) în glomerulonefrita membranoasă.

- Prednison în doze mari sau ciclofosamidă în GSFS.

- Prednison în doze mari în glomerulonefrita mezangiocapilară (membrano-proliferativă).

Asocierea insuficienței renale la sindromul nefrotic necesită asocierea la corticoterapie a ciclofosfamidei (în tratamentul glomerulonefritei membranoase) și a acenocumarolului în glomerulonefrita mezangio-capilară.

Sindroamele nefrotice rezistente pot fi tratate cu ciclosporină.

B. Mijloacele de tratament nespecifice se adresează tuturor NG cronice. Factorii nespecifici care duc la progresia insuficienței renale cronice, în principal prin glomeruloscleroză sunt:

1. Hipertrofia glomerulară.
2. Hipertensiunea intraglomerulară și hipertensiunea arterială sistemică.
3. Hiperperfuzia și hiperfiltrarea glomerulară.
4. Factorii nutriționali (în principal excesul de proteine și lipide).

5. Arterioscleroza de vârstă sau favorizată de corticoterapie.

Acești factori duc pe diferite căi la glomeruloscleroză prin hiperfiltrare și hipertensiune intraglomerulară. Astfel, hipertrofia glomerulară determină creșterea tensiunii în pereții capilarelor glomerulare, care are ca efect glomeruloscleroza; pe de altă parte discrepanța dintre creșterea numerică a diferitelor celule glomerulare (celulele epiteliale viscerale se înmulțesc mai puțin decât alte celule glomerulare) lasă parțial descoperite suprafața viscerală a capilarelor glomerulare, favorizând hiperfiltrarea glomerulară la acest nivel.

Hipertensiunea glomerulară (glomerulii sunt perfuzați normal la o presiune de 50 mmHg) poate apărea în orice glomerulopatie cronică (chiar în absența hipertensiunii arteriale sistemice) în urma dilatării nespecifice a arteriolei aferente. Această hipertensiune glomerulară duce la contracția repetată a celulelor mezangiale cu eliberarea factorului de creștere beta (TGF β). TGF β asociat cu angiotensina II produsă local induce proliferarea fibroblaștilor și colagenului în glomeruli. Restricția dietetică de proteine aplicată precoce (înainte de apariția azotemiei) diminuează sinteza de TGF β , iar administrarea de inhibitori ai enzimei de conversie (captopril, benazepril) dilată arteriola eferentă, diminuând hipertensiunea intraglomerulară. În prezent, majoritatea nefrologilor recomandă administrarea inhibitorilor enzimelor de conversie de la început în nefropatia diabetică și în glomerulonefrita proliferativă mezangială cu depozite de IgA și în toate bolile glomerulare cu hipertensiune arterială sistemică și sindrom nefrotic, până la o valoare a creatininei serice de 3 mg%.

Alți factori agravanți ai insuficienței renale din NG cronice sunt:

a) genele ACE situate pe cromozomul 17 (genotipul ACE, DD) se corelează bine cu pierderea progresivă a funcției renale;

b) proteinuria în sine activează citokinele de tip TGF β , leagă altele (IGF1) care afectează interstițiul renal și lezează lizozomii din celulele tubulare proximale;

c) un clearance la creatinină <50 ml/min (insuficiență renală cu azotemie) crește și permanentizează hiperfiltrarea per glomerul ducând la hipertrofia matricei mezangiale și glomeruloscleroză și la creșterea permeabilității glomerulare pentru moleculele anionice, cu proteinurie de hiperfiltrare, independentă de injuria imună inițială;

d) hiperlipemia poate duce la progresia leziunilor într-o NG. Relația dintre progresia glomerulopatiilor și hiperlipemie este sugerată de studiile biopsice. La 10-70% din biopsiile efectuate pentru NG s-au evidențiat depozite de lipide în glomeruli, mai ales în mezangium și în spațiile subepiteliale și frecvent în GSFS. Cu imunofluorescență au fost identificate variate tipuri de apolipoproteine: apo B (LDL), apo a (Lp a) și apo E (VLDL). De asemenea au fost identificate în glomeruli la 15-63% dintre biopsii receptori pentru LDL în mezangium și celulele glomerulare epiteliale. Intensitatea fluorescenței s-a corelat cu gradul de hipercelularitate mezangială, glomeruloscleroza, modificările interstițiale, mărimea proteinuriei și hiperco-

lesterolemia. Alte studii (MRFIT 1995) au găsit o bună corelare între colesterolul seric și incidența insuficienței renale terminale și au arătat că LDL colesterolul este un factor important de predicție a insuficienței renale accelerate pentru o perioadă de 3 ani. De asemenea, la glomerulopatiile cu sindrom nefrotic și hiperlipemie, scăderea colesterolului cu statine a contribuit la remisiunea proteinuriei, dar a avut un rezultat controversat asupra GFR.

În concluzie, în NG trebuie evitat excesul alimentar de lipide și hiperlipemia prelungită trebuie tratată medicamentos.

C. Principiile tratamentului dietetic în glomerulonefritele cronice

1. Regimul alimentar este normocaloric (≥ 35 kcal/kg)

2. Administrarea proteinelor se face în funcție de valoarea creatininei serice:

- 0,8 g/kg corp/zi, dacă creatinina este sub 3 mg%;

- 0,5 g/kg corp/zi, dacă creatinemia este cuprinsă între 3-6 mg%;

- 0,3-0,4 g/kg corp/zi, dacă creatinina depășește 6 mg%. În insuficiența renală avansată proporția zilnică a principiilor alimentare în dietă este: 20 g proteine + 95 g grăsimi și 450 g carbohidrați.

Prezența sindromului nefrotic în oricare dintre situațiile de mai sus impune completarea rației de proteine cu cantitatea pierdută prin urină.

De asemenea, cantitatea de proteine în alimentația zilnică se poate calcula și cu ajutorul următoarei formule:

$$\text{Cantitatea de proteine} = \left(\frac{\text{uree urinară g/24 ore} + 2}{2} \times 6,25 \right) + \text{proteinuria g/24 ore.}$$

3. Consumul de sare trebuie redus la bolnavii cu hipertensiune arterială și edeme. Regimul alimentar prescris este normosodat la bolnavii cu NG cronice, fără hipertensiune arterială, edeme și sindrom nefrotic și care au o creatinină serică < 3 mg%. La valori ale creatinemiei mai mari de 3 mg% se administrează 2-3 g NaCl/zi, pentru compensarea pierderilor urinare obligatorii de sare, datorită creșterii fracției de extracție urinară a sodiului.

4. Volumul zilnic de lichide permis în glomerulonefrita cronică este de 2-3 litri, în funcție de amploarea poliuriei.

5. Dieta trebuie să cuprindă un supliment de vitamină C, vitamină B₆, acid folic (1 mg/zi), eventual vitamina D și E. În sindroamele nefrotice se pot adăuga temporar vitamina B₁₂ și derivați de testosteron anabolizanti.

BIBLIOGRAFIE SELECTIVĂ

- BRADY H. R. et al - The major Glomerulopathies, in Harrison's. Principles of internal medicine, fourteenth edition, Mc. Graw-Hill Company, 1998, vol. 2, 1536-1545.
- BRENNER B. M. et al - The hiperfiltration theory: a paradigm shift in nephrology, *Kidney int.*, 1996, 49, 1 774-1 777.
- DANILEWICZ M. et al - Lupus and nonlupus membranous glomerulopathy. Quantitative study

- of glomerular and interstitial lesions including clinico-morfologic correlations. *Periodicum Biologorum*, 1998, v. 100, nr. 4, 521-528.
- GLASSOCK R. J. - Primary glomerular diseases, in *The Kidney* 5-th ed., Brenner B. M. (ed.), Philadelphia, *Saunders*, 1996, 1 392-1 497.
- HRICIK D. E. et al - Glomerulonephritis, *New Engl. J. Med.*, 1998, 339, nr. 13, 888-899.
- KALLURI R. et al - The Goodpasture autoantigen, *J. Biol. Chem.*, 1996, 271, 9 062-9 068
- LEWIS E.J. - Idiopathic membranous nephropathy - To treat or nor to treat?, *New Engl. J. Med.*, 1993, 329, nr. 2, 127-129.
- MC. BÉNÉ et al - IgA Nephropathy. The 25-th year in: *Contributions to Nephrology*, G. M. Berlyne, S. Giovannetti (eds.) Karger, Basel, 1993, 121-123, 138-145.
- MC. ENERY P. T. - Membranoproliferative glomerulonephritis: the Cincinnati experience - cumulative renal survival from 1957 to 1989. *J. Pediatr.*, 1990, 116: 109-114.
- REMUZZI G. et al - Pathophysiology of progressive nephropathies, *New Engl. J. Med.*, 1998, 339, nr. 20, 1 448-1 456.
- ROMOȘAN I. și colab. - Nefropatii glomerulare în nefrologie, Ciocâlțeu Al. (ed.), Infomedica, 1997, vol. II, 405-467.
- SCHECTER S. L. - Antineutrophil cytoplasmic autoantibody - associated glomerulonephritis. *Ann. Int. Med.*, 1991, 114, 430-431.
- URSEA N. - Glomerulonefritele. în *Tratat de Nefrologie*. Artprint, București, 1994, 647-738.
- URSEA N. - Sindromul nefrotic, în *Tratat de Nefrologie*. Artprint, București, 1994, 553-580.
- URSEA N. - Aspecte imunopatologice în nefropatiile glomerulare. *Nefrologia*, 1995, vol. I, nr. 1, 9-47.

CAPITOLUL III

SINDROMUL NEFROTIC

Prof. dr. I. MATEI

Definiție. Semnificație fiziopatologică și clinică	143	6. Hiperlipidemia.....	152
Diagnosticul sindromului nefrotic	144	7. Complicațiile secundare pierderii unor substanțe endogene sau exogene cu acțiuni fiziologice importante.....	153
1. Proteinuria mare	144	Principii de tratament în SN.....	154
2. Lipiduria	146	A. Reducerea simptomatică a proteinuriei.....	154
3. Hipoproteinemia	146	1. Folosirea inhibitorilor enzimei de conversie.....	154
4. Hiperlipidemia.....	146	2. Antiinflamatoarele nesteroidiene.....	154
5. Edemele	147	3. Restricția de proteine în dietă	154
SN cu volum plasmatic scăzut		4. Scăderea hiperlipemiei cu statine și LDL-afereză.....	154
SN cu volum plasmatic crescut		B. Tratamentul cauzei SN.....	155
Diagnosticul etiologic al SN.....	148	C. Tratamentul imunologic.....	155
a. SN primitive (idiopatice).....	148	D. Tratamentul anticoagulant.....	155
b. SN secundare	148	E. Tratamentul edemelor, al hipoproteinemiei și hipovolemiei.....	155
Complicațiile SN	149	Bibliografie selectivă	156
1. Malnutriția proteică	149		
2. Tulburările imune	150		
3. Complicațiile secundare modificărilor volemiei	150		
4. Complicațiile tromboembolice..	151		
5. Complicațiile hemoragice	152		

DEFINIȚIE. SEMNIFICAȚIE FIZIOPATOLOGICĂ ȘI CLINICĂ

Sindromul nefrotic (SN) este un sindrom renal, caracterizat prin proteinurie peste 3,5 g/24 ore, hipoproteinemie și variabil edeme și hiperlipemie.

Cunoașterea fiziopatologică și clinică a SN este importantă, atât sub aspect etiologic, cât și al prognosticului și tratamentului.

Prezența acestui sindrom indică de obicei existența unei boli glomerulare și poate da informații practice. Complicațiile sale sunt variate și au tratamente specifice. Un SN complicat sau cu o durată mai mare de 2 ani are un prognostic prost. În plus, tratamentul patogenetic al unei glomerulopatii cu SN are particularități determinate de însăși prezența sindromului nefrotic.

Sindromul nefrotic este un indicator de nefropatie glomerulară, primitivă sau secundară, deoarece prezența sa implică cel puțin o *permeabilitate glomerulară crescută pentru proteine*. Acest fenomen este secundar afectării barierelor electrice și de sită moleculară constituite de membranele bazale glomerulare, care împiedică ultrafiltrarea proteinelor plasmatiche cu o $GM \geq 60-70$ Kd și cu raze moleculare $>35-44$ Å.

Bariera electrică este reprezentată de sarcina globală anionică a peretelui capilarului glomerular constituită în special de glicozaminoglicanii polianionici (heparan-sulfatul) și de acidul sialic. Această barieră se opune filtrării proteinelor polianionice plasmatiche cu GM cuprinsă între 70-150 Kd, majoritatea fiind serine.

Afectarea barierei electrice prin activarea unor substanțe serice neidentificate (posibil limfokine) constituie mecanismul principal care duce la proteinuria nefrotică în glomerulopatia cu leziuni glomerulare minime.

Sita moleculară ("size-selective-barrier") este realizată de porii membranei bazale glomerulare care constituie o barieră în calea filtrării proteinelor plasmatiche cu $GM >150$ Kd.

Proteinuria de nivel nefrotic din glomerulonefrita sau glomerulopatia membranoasă se datorează în special afectării acestei site moleculare, probabil secundar dispunerii la nivelul membranei bazale glomerulare a unui material străin, constituit din Ig.

DIAGNOSTICUL SINDROMULUI NEFROTIC

SN este sindromul renal alcătuit din următoarele semne clinice și de laborator: proteinurie mare (peste 3,5 g/24 ore), hipoproteinemie și hiposerinemie (secundare proteinuriei), edeme, anasarcă, hiperlipidemie și lipidurie (corpi lipidici, cilindri lipidici, corpi ovali grăsoși în sedimentul urinar).

Elementul obligatoriu pentru diagnosticul sindromului nefrotic este proteinuria mare. O parte dintre celelalte semne clinice și de laborator pot lipsi temporar din componența sindromului. Astfel, hipoproteinemia și hiposerinemia se instalează după cel puțin o lună de la debutul proteinuriei, iar prezența edemelor depinde de momentul instalării hiposerinемiei și de mecanismele care duc la realizarea unei balanțe pozitive de sodiu. Aceste mecanisme depind în mare parte de etiologia sindromului nefrotic. Particularități legate de tipurile etiologice de SN sunt citate în legătură cu prezența hiperlipidemiei și a hipogamaglobulinемiei. Astfel, hiperlipidemia poate lipsi din tabloul umoral al sindroamelor nefrotice din diabetul zaharat, amiloidoză și LES, iar hipogamaglobulinemia nu este prezentă la bolnavi cu nefropatie lupică.

1. **Proteinuria mare** este elementul semiologic cel mai constant. O proteinurie de nivel nefrotic se definește în două moduri:

a) Dozarea proteinelor în urina eliminată în 24 ore; se acceptă că o proteinurie $>3,5$ g/24 ore este un indicator bun de sindrom nefrotic.

Cantitatea de 3,5 g proteinurie/24 ore este raportată convențional la o suprafață corporală de 1,73 m², o serinemie de 3,5 g% și la un clearance la creatinina de 120 ml/minut. De aceea o proteinurie >2 g/24 ore/m² suprafață corporală este o proteinurie nefrotică.

b) Măsurarea proteinelor din urina de dimineață sau dintr-o probă întâmplătoare de urină și raportarea acestei mărimi la cantitatea de creatinina eliminată în aceeași probă de urină. Raportul: proteinurie în mg/creatinurie în mg >3,5 indică o proteinurie nefrotică.

La bolnavii cu SN de lungă durată (peste 6-12 luni), cu hiposeremie importantă (serinemia <2,5 g%) sau insuficiență renală avansată (clearance la creatinina <30 ml/minut), proteinuria poate diminua față de valorile din primele luni de boală coborând uneori sub 3,5 g/24 ore. În acest caz pentru afirmarea diagnosticului de SN sunt utile: istoricul, evidențierea celorlalte semne constitutive ale sindromului și, eventual, calcularea indicelui de permeabilitate glomerulară (IP).

$$IP = (\text{clearance-ul albuminei/clearance-ul creatininei, corectat la } 1,73 \text{ m}^2) \times 100$$

sau
$$IP = (\text{albumina urinară în mg/24 ore} \times \text{creatinina serică în mg\%}) / (\text{creatinina urinară în g/24 ore} \times \text{albumina serică în g\%}) \times 100$$

O valoare a IP >6 (sau 0,06%) indică existența unei proteinurii masive prin hiperpermeabilitate glomerulară, care caracterizează SN. Valoarea diagnostică a IP scade când creatinina serică >2,5 - 3 mg%, deoarece în aceste condiții un IP crescut poate fi secundar și unei reabsorbții tubulare insuficiente a proteinelor.

Sunt glomerulopatii (glomerulonefrita focală și segmentară) în cursul cărora proteinuria rămâne cantitativ severă, chiar în stadiile avansate ale bolii (când bolnavul are insuficiență renală terminală). Unii nefrologi numesc "malignă" proteinuria care depășește constant 20-25 g/24 ore și se asociază cu complicații multiple ale sindromului nefrotic, chiar și în timpul insuficienței renale avansate. Au fost semnalate valori ale proteinuriei de 70 g/24 ore.

Calitativ, proteinuria sindroamelor nefrotice este constituită din proteine serice cu structură normală, spre deosebire de proteinuria prerenală (tabelul XIII) cu un debit urinar >3 g/24 ore care constă în proteine serice anormale (de obicei paraproteine, lanțuri ușoare imunoglobulinice).

În funcție de patogenie și de gradul afectării structurilor filtrante glomerulare, proteinuria nefrotică este selectivă, mediu selectivă sau neselectivă (tabelul XIV).

O proteinurie selectivă se corelează cu leziunile glomerulare minime și cu un prognostic mai bun (remisiune după corticoterapie).

O excepție de la această afirmație o constituie amiloidoza renală și sindromul nefrotic congenital, care, deși prezintă o proteinurie selectivă, au un prognostic prost și nu se remit după cortizon.

Deși, clinic, se consideră că proteinuria neselectivă are un prognostic prost, semnificația ei trebuie judecată de la caz la caz, deoarece ne-

selectivitatea se asociază cu leziuni glomerulare foarte diverse (proliferative, exsudative, membranoase, membrano-proliferative sau glomeruloscleroză și hialinoză segmentară). Ca atare, sindromul nefrotic cu proteinurie neselectivă, asociat cu sindrom nefritic acut sau fără insuficiență renală, nu indică cu certitudine un prognostic prost. Pe de altă parte, sindromul nefrotic cu proteinurie neselectivă asociat cu un sindrom nefritic cu evoluție mai lungă de 2-3 luni și cu azotemie de grad sau alură evolutivă variabile constituie un element de prognostic rezervat.

2. Cea de a doua componentă urinară a sindromului nefrotic este **lipiduria**. Ea este secundară permeabilității glomerulare crescute și se diagnostichează prin evidențierea următoarelor elemente în sedimentul urinar: cilindri lipidici (constituiți din lipoproteine precipitate în lumenul tubilor), corpi ovali grăsoși (celule tubulare proximale încărcate cu picături de grăsime) și cristale anizotropice de colesterol (dublu refractile) vizibile la microscopul cu lumină polarizată sub forma "crucilor de Malta".

3. Corespondentul plasmatic al proteinuriei mari este **hipoproteinemia**. Configurația proteică plasmatică din SN este dominată de hiposerinemie. Aceasta este rezultatul pierderilor urinare de albumine, catabolismului proteic crescut și pierderilor digestive secundare edemului intestinal generalizat. Hiposerinemia devine evidentă când sinteza hepatică este depășită de mărimea pierderilor enumerate mai sus. Menționăm că sinteza hepatică poate ajunge până la 0,5 g serine/kg corp/zi.

De obicei, hiposerinemia se instalează în SN cu durata peste 1 lună și se datorează pierderilor urinare >5-7 g/24 ore. Gamaglobulinele serice scad: frecvent IgG și în formele severe IgM și IgA.

Sunt SN în care hipogamaglobulinemia nu apare (LES, amiloidoza renală, mielomul și glomerulonefrita membranoasă idiopatică). În glomerulonefrita mezangioproliferativă (Berger) cu SN, IgA este crescută, iar la unele cazuri de nefroză lipoidică cresc IgM și IgE.

α_1 și beta-globulinele serice cresc.

4. **Hiperlipidemia** din SN se caracterizează prin creșterea în proporții variabile a LDL (low-density-lipoprotein), VLDL (very low density lipoprotein) și IDL (intermediate density lipoprotein); HDL (high-density lipoprotein) sunt normale sau scăzute. Colesterolul seric (total, liber și esterificat) este crescut, izolat sau împreună cu trigliceridele. De obicei, în prima parte a evoluției SN cresc LDL și colesterolul seric, iar într-o etapă mai tardivă cresc și VLDL și trigliceridele. Acizii grași neesterificați sunt normali.

Pattern-ul electroforetic al lipoproteinelor care este dependent de compoziția lor în apolipoproteine variază de la bolnav la bolnav: tipul cel mai obișnuit este II A, urmat în ordinea frecvenței de II B și V.

Cauzele dislipidemiei din SN sunt cunoscute incomplet: sunt argumente care indică, că la producerea sa contribuie, cel puțin parțial, 2 procese: creșterea sintezei și dereglarea catabolismului lipoproteinelor.

- creșterea sintezei este demonstrată experimental pentru apolipoproteine; sinteza colesterolului nu este crescută, iar rata sintezei apolipoproteinei B din LDL este variabilă în funcție de prezența sau absența hipertrigliceridemie;

- catabolismul chilomicronilor și VLDL este scăzut;

- rata catabolismului apolipoproteinei B din LDL este scăzută la bolnavii care au numai hipercolesterolemie și crescută la pacienții cu hipercolesterolemie și hipertrigliceridemie;

- este probabil că anomaliile catabolismului lipoproteinelor din SN să fie rezultatul pierderii urinare a unor substanțe, cum ar fi α_1 glicoproteina acidă; aceasta a fost izolată din urina bolnavilor cu SN și, injectată la șobolanii nefrotici, a crescut nivelul lipolizei la aceștia din urmă. De asemenea clearance-ul scăzut al lipoproteinelor din circulație se poate explica prin reducerea activității lipoprotein-lipazei (transformarea VLDL în LDL scade) și a lizolecitin-acil-transferazei.

5. **Edemele** constituie componenta clinică a SN. Ele sunt generalizate, nedeclive și se pot asocia cu revărsate lichidiene în pleură, pericard, peritoneu (anasarcă), răgușeală (edemul laringean), dureri abdominale (edemul mezenteric) și modificarea F.O. (retină strălucitoare).

Prezența edemelor generalizate se asociază cu o cantitate crescută de Na în organismul nefroticului. Mecanismele care duc la realizarea unei balanțe pozitive de Na permit împărțirea SN în două categorii:

A. *SN cu volum plasmatic scăzut* ("circulatory underfilling") sunt mai frecvente la copii și se datorează unei glomerulopatii cu leziuni minime (nefroza lipoidică) cu proteinurie selectivă, hiposerinemie și presiune oncotică plasmatică scăzută. Acești bolnavi au frecvent semne fizice de vasoconstricție și hipotensiune ortostatică datorită hipovolemiei. Creșterea reabsorbției tubulare de sodiu este secundară hipovolemiei; volumul arterial efectiv scăzut stimulează receptorii carotidieni și intracranieni, care modulează sistemele de control ale volumului și presiunii intravasculare. Se produc activarea sistemului renină-angiotensină-aldosteron, creșterea secreției de vasopresină (hormon antidiuretic), stimularea sistemului simpatic și reducerea secreției hormonului natriuretic.

Bolnavii cu sindrom nefrotic, cu hipovolemie (contractie de volum) au renina și aldosteronul crescute în ser, tensiunea arterială normală sau scăzută, funcția renală de obicei bună, hematocritul crescut prin hemoconcentrație și raportul uree/creatinină în plasmă crescut.

În sindroamele nefrotice cu contractie de volum, hiposerinemia poate scăpa nedignosticată în fazele inițiale și ea nu este paralelă întotdeauna cu gradul de scădere a presiunii oncotice plasmatice, datorită faptului că în SN celelalte proteine au o concentrație plasmatică variabilă. În aceste cazuri principalii indicatori ai unui proces activ de retenție de Na sunt: proteinuria mare selectivă, renina plasmatică crescută și semnele clinice ale contractiei de volum.

B. *SN cu volum plasmatic crescut* ("circulatory overfilling") au frecvent HTA sistemică, anemie prin hemodiluție, hiporeninemie (prin suprașia reninei) sau renină plasmatică normală ("inadecvată"), aldosteronul plasmatic normal sau scăzut și peptidul natriuretic atrial crescut. Aceste SN au frecvent proteinurie neselectivă, leziuni proliferative de tip glomerulonefritic și sunt de multe ori rezistente la prednison. Blocarea farmacologică a sistemului renină-angiotensină-aldosteron nu produce natriureză, iar retenția de Na ca și edemele masive se produc chiar în condițiile unei proteinurii de 4-5 g/24 ore, fără hipoalbuminemie.

Mecanismele care duc la edeme în această categorie de SN sunt în parte asemănătoare cu mecanismele congestiei circulatorii din glomerulonefrita acută. Este vorba de o creștere importantă a reabsorbției sodiului în tubii distali, care nu mai răspund adecvat la hormonul natriuretic atrial, datorită unui defect neidentificat încă, dar, a cărei localizare pare să fie în zona postreceptorului tubular al acestui peptid. Unele lucrări experimentale pledează pentru rolul jucat de nervii renali în acest proces primitiv renal de retenție de Na (defectul distal de excreție a Na se ameliorează după denervarea rinichiului).

DIAGNOSTICUL ETIOLOGIC AL SN

Sub aspect etiologic, sindroamele nefrotice se împart în SN primitive și secundare.

a) **SN primitive (idiopatice)**. Majoritatea SN (75%) sunt datorate glomerulonefritelor și glomerulopatiilor idiopatice. Frecvența acestora este variabilă cu vârsta (tabelul XL).

TABELUL XL

SN din glomerulonefritele și glomerulopatiile idiopatice. Frecvențele relative la adult și copil raportate la totalitatea SN idiopatice (primitive)

Tipul NG idiopatice	Frecvența la adult	Frecvența la copil
glomerulopatia cu leziuni minime (nefroza lipoidică)	10-30%	60-80%
glomerulopatia membranoasă	40-50%	10%
glomerulonefrita focală și segmentară	mai frecvente peste 60 ani 10-20%	8-10%
glomerulonefritele membrano-proliferative	mai frecvente sub 60 ani 7%	5%
alte glomerulonefrite sau glomerulopatii primitive (Berger, glomerulonefrite proliferative cronice difuze, glomerulonefrite cronice nespecifice, glomerulopatii fibrilare)	de obicei nu apar peste 60 ani 15-40%	5%

b) **SN secundare** au 2 cauze mai frecvente: nefropatia diabetică (35%) și nefropatia din LES și alte boli colagen-vasculare (20%). Celelalte cauze produc mai rar sindrom nefrotic.

- Glomerulonefritele de cauză infecțioasă, acută și subacută pot determina o proporție de 1-3% din SN secundare (glomerulonefrite post-streptococice și după endocardita bacteriană și lues, glomerulonefrite virale după hepatita B și C și infecția cu HIV, glomerulonefritele parazitare din malarie, schistosomiază, toxoplasmoză, filarioză).

- Amiloidoză renală (1-5% din SN secundare).

- Mielomul multiplu și boala cu depozite de lanțuri uşoare, unele carcinoame, sarcoame, limfoame sau leucemii, febra familială mediteraneană.

- Preeclampsia produce sindrom nefrotic cu complicații grave fetale și mai puțin materne.

- SN prin mecanisme alergice și toxice: medicamente (aur, penicilamină, antiinflamatoare nesteroidiene, captopril, interferon α), droguri (heroina) și antigene sau toxice din mediu (înțepături de insecte, antigene inhalate).

- Nefropatiile ereditare (sindromul Alport, sindromul nail-patella).

- Nefropatii vasculare (tromboza de venă renală, hipertensiunea arterială malignă, pericardita constrictivă).

Explorarea generală de laborator a SN implică următoarele determinări:

- determinarea selectivității proteinuriei;

- efectuarea imunoelectroforezei proteinelor serice și urinare;

- dozarea produșilor de retenție azotată;

- efectuarea ionogramei serice; de obicei sindroamele nefrotice se asociază cu hiposodemie, hipocloremie, hipo- sau hiperpotasemie, hipocalcemie și normo- sau hiperfosfatemie;

- determinarea modificărilor serice de inflamație: VSH și fibrinogenul (care sunt frecvent crescute) și proteina C reactivă (care este nemodificată în sindromul nefropatic idiopatic, dar crește în complicațiile infecțioase ale acestuia);

- ecografia renală, eventual examenul ecografic Doppler al venelor renale;

- biopsie renală.

COMPLICAȚIILE SN

1. **Malnutriția proteică** se datorează unei balanțe azotate negative. Odată cu pierderea unui gram de proteine din plasmă se pierd 20-100 g proteine tisulare. Starea de nutriție proastă a bolnavilor poate fi mascată la examenul fizic de edeme. Bolnavii au osteoporoză, diverse tulburări trofice cutanate și unghiale (creșterea opacității unghiilor și liniile paralele Muehrcke), căderea părului, scăderea masei musculare asociată cu sindroame miopatic.

Proteinuria masivă duce și la disfuncții tubulare (glucozurie, aminoacidurie, depleție de K) care agravează la rândul lor tulburările metabolice secundare malnutriției proteice.

Malnutriția proteică este un factor de prognostic prost în SN prelungite și în insuficiența renală terminală. Pe de altă parte s-a arătat că regimurile hiperproteice cu suplimente de aminoacizi nu corectează hiposerinemia, cresc rata catabolismului proteic și măresc pierderea urinară de proteine, prin creșterea ratei filtrării glomerulare; în final ele agravează glomeruloscleroza și depreciază în timp funcția renală.

În prezent în alcătuirea dietei bolnavilor cu SN se aplică următoarele principii:

a) dieta trebuie să fie izocalorică și să conțină o cantitate de proteine de 0,8-1 g/kg corp/zi, dacă bolnavul nu are insuficiență renală; dacă la sindromul nefrotic se asociază azotemia, cantitatea de proteine din dietă se fixează în funcție de gradul retenției azotate;

b) unii autori preferă dieta cu proteine din soia (0,7 g proteine/kg corp/zi), care ameliorează dislipidemia și chiar scade proteinuria;

c) la rația proteică calculată după indicațiile de la punctele a și b, se adaugă în dietă o cantitate de proteine echivalentă cu cea pierdută prin urină în decursul a 24 ore. Aceasta poate fi oferită de alimente cu valoare biologică ridicată, ca oul și produsele lactate. Perfuziile de albumină nu corectează hiposerinemia, deoarece albumina este rapid excretată în urină.

2. **Tulburările imune** sunt secundare pierderilor urinare a IgG, a unor fracțiuni ale complementului (C_{1q}), factorului B al căii alterne și existenței unor dereglări ale imunității celulare (celule T_s crescute, transformarea blastică deficitară).

Ca urmare se instalează o stare de imunosupresie agravată de medicația cortizonică și imunosupresoare, care generează *complicații infecțioase*. Infecțiile se produc cu bacterii, viruși, fungi și protozoare. Cele mai frecvente sunt infecțiile cu pneumococ, E. coli, Klebsiella pneumoniae și Haemophilus influenzae, localizate în plămâni și peritoneu. Tuberculoza (ca și tumorile maligne) complică SN cu defecte de imunitate celulară. Rujeola și infecțiile cu virus herpetic sunt frecvente la bolnavii tratați cu imunosupresoare.

La bolnavii cu SN prelungite sau cu remisiuni incomplete, sau recăderi frecvente, infecțiile sunt mai frecvente în primii 2 ani de evoluție. Față de aceste complicații se aplică următoarele principii terapeutice:

a) tratamentul cu antibioticul potrivit trebuie inițiat prompt;

b) este bine să nu se folosească profilactic vaccinurile cu germeni vii;

c) aplicarea vaccinurilor, antipneumococic și antigripal, la copii și adulți tineri cu boli renale cronice cu SN este unanim acceptată;

d) vaccinarea nu se aplică la bolnavii cu nefroză lipoidică, deoarece determină recăderi;

e) administrarea profilactică de IgG intravenos poate reduce frecvența complicațiilor infecțioase.

3. **Complicațiile secundare modificărilor volemiei.** Bolnavii cu SN fac episoade de hipovolemie care constau în hipotensiune ortostatică, tahicardie, vasoconstricție periferică, dureri abdominale, diaree și oligurie. Ele

apar mai frecvent în cursul tratamentului cu diuretice. La copii hipovolemia poate apărea spontan în stadiile incipiente ale SN, dacă pierderea urinară de serine depășește mecanismele compensatorii de refacere a albuminемiei (sinteza hepatică și mobilizarea serinelor din sectorul extravascular către vase). La bolnavii cu SN severe și prelungite, cu edeme generalizate și masive se poate instala insuficiență renală acută prin necroză tubulară datorită perfuziei renale proaste, redistribuției sanguine intrarenale și edemului renal interstițial.

Insuficiența renală acută este mai frecventă la bătrâni, este precipitată de medicamentele antiinflamatoare nesteroidiene și are prognostic prost.

Odată apărute la un bolnav cu SN, semnele clinice de hipovolemie trebuie corectate de perfuzii i.v. cu albumină. Administrarea de albumină la un bolnav cu normovolemie poate duce la creșterea volumului sanguin cu hipertensiune arterială și edem pulmonar.

Este necesar ca în cursul tratamentului cu diuretice edemele să diminueze lent. Natriureza obținută cu doze mari de furosemid duce pe de o parte la hipovolemie, și chiar insuficiență renală acută și pe de altă parte la hemoconcentrație și complicații tromboembolice.

4. Complicațiile tromboembolice. Tromboza este tulburarea de coagulare care se întâlnește cel mai frecvent în SN; hemoragiile sunt rare și se produc de obicei în SN cu insuficiență renală terminală (uremie).

Incidența complicațiilor tromboembolice poate atinge 50% din SN și pune probleme de profilaxie și terapie.

Modificările care indică un risc crescut de complicație tromboembolică sunt: hiposerinemia sub 25 g%, proteinuria severă (peste 10 g/24 ore), fibrinogenul plasmatic mult crescut, scăderea antitrombinei III sub 75% din valoarea normală (se pierde prin urină), hipovolemia. O valoare predictivă mai mică o au hiperlipidemia, reducerea concentrației sau activității proteinelor C și S și modificările trombocitare: trombocitoză, agregabilitate și adezivitate plachetară crescute (în condiții de hipoalbuminemie, trombocitele eliberează mai mult acid arahidonic ai căror metaboliți induc agregarea plachetelor).

Trombozele se pot localiza în orice vas: vena renală, vena safenă, vena portă, arterele pulmonare, coronare, sau artera radială. Vena renală este sediul cel mai frecvent al trombozei; ea apare la 22% din sindroamele nefrotice. Un sfert din SN din glomerulonefritele cronice membranoase și membrano-proliferative se complică cu tromboză de venă renală și numai 10% din bolnavii cu SN secundare (nefropatia lupică și amiloidoza) fac această complicație.

Se descriu 2 forme clinice de tromboză de venă renală:

a) tromboza de venă renală acută cu debut brutal, dureri în flanc, unghiul costovertebral, hematurie macroscopică, rinichi mare. Insuficiența renală acută se produce dacă tromboza e bilaterală sau rinichiul este unic. Această formă clinică este rară în SN (10%). Ea apare, de obicei, dacă bolnavul suferă o depleție severă de volum;

b) tromboza de venă renală cu ocluzie venoasă treptată este forma clinică întâlnită obișnuit în SN (90%). Este clinic silențioasă; HTA și hematuria pot lipsi. Poate fi bănuită dacă constatăm fluctuații mari de la o zi la alta ale proteinuriei și ale ratei filtrării glomerulare (creatininemia).

La examenul fizic putem găsi circulație colaterală abdominală (dacă tromboza afectează vena cavă inferioară) și varicocel stâng. Explorarea angiografică se indică în prezența emboliei pulmonare sau a tabloului clinic de tromboză de venă renală.

Emboliile pulmonare sunt complicația cea mai frecventă. Explorarea paraclinică cuprinde: ecografie bidimensională (asimetrie renală) și venografie de cavă și venă renală selectivă. Urografia i.v. poate evidenția defecte de umplere la nivelul bazinetului datorită circulației venoase colaterale, dar nu se indică pentru diagnosticul trombozei de venă renală.

Tratamentul anticoagulant profilactic se aplică dacă concentrația albuminelor serice este sub 20 g‰, atâta timp cât bolnavul are proteinurie mai mare de 3,5 g/24 ore și se face de preferință cu trombostop. Studiile controlate au arătat că în glomerulopatia membranoasă tratamentul anticoagulant profilactic a scăzut net mortalitatea prin complicații embolice. Efectul dozelor mici de aspirină asupra prevenirii complicațiilor tromboembolice în SN este controversat.

Tratamentul curativ al tromboembolismului manifest din SN se face cu heparină (efectul ei este atenuat datorită scăderii antitrombinei III) și trombostop. Bolnavii cu SN complicată cu tromboză de arteră pulmonară sau embolii pulmonare pot fi tratați cu streptokinază, administrată i.v. sau direct în artera pulmonară.

5. În SN nu apar **complicații hemoragice** decât dacă bolnavii au insuficiență renală avansată. Scăderea concentrației factorului XII, factor care constituie punctul de plecare în coagularea intrinsecă duce la prelungirea timpului parțial de tromboplastină. Această modificare nu se asociază cu sângerări, iar biopsia renală se poate face în SN, deoarece hemostaza este asigurată de cascada extrinsecă a coagulării.

6. **Hiperlipidemia** dacă este constantă (acest lucru se poate realiza în SN din glomerulonefritele cronice cu scleroză segmentară și focală sau mezangio-proliferative) poate avea 2 consecințe:

- a) produce arterioscleroză accelerată;
- b) favorizează progresia insuficienței renale; s-a demonstrat că restricția alimentară de lipide sau scăderea medicamentoasă a hiperlipemiei inhibă sinteza și eliberarea din celulele glomerulare a chemoattractantului lipidic pentru monocite, diminuând șansele de glomeruloscleroză.

Tratamentul dietetic și medicamentos al hiperlipidemiei din SN are unele efecte favorabile, dar reușita sa și prognosticul bolnavului depind practic de momentul și durata remisiunii SN. Dieta bogată în proteine din soia duce la scăderea colesterolului, LDL și apolipoproteinei B, dar nu influențează concentrația serică a trigliceridelor. Pe de altă parte, tratamentul cu ulei de pește scade trigliceridele și VLDL dar crește LDL colesterolul. S-au

obținut scăderi ale colesterolului total seric cu pravastatin (20 mg/zi) asociate de multe ori cu creșterea HDL și scăderea trigliceridelor; simvastatinul a dus de asemenea la scăderea colesterolului total și a LDL colesterolului. Unele studii indică ca eficient tratamentul cu fibrati (gemfibrozil) pentru scăderea trigliceridelor și a VLDL serice. De asemenea, în cursul tratamentului cu inhibitori ai enzimei de conversie se obține în paralel cu scăderea proteinuriei și o diminuare a concentrației colesterolului și LDL în sânge.

7. Complicațiile secundare pierderii unor substanțe endogene sau exogene cu acțiuni fiziologice importante

a) Pierderea prin urină a proteinelor de care se leagă unele metale (Fe, Cu, Zn) poate duce la depleția acestor liganzi. Sunt argumente clinice care pledează pentru importanța deficitului în Fe în SN prelungite. *Anemia hipocromă microcitară*, asociată cu transferinemie scăzută este mai severă la femei și este rezistentă la tratamentul marțial.

Pierderea ceruloplasminei (proteină cu greutate moleculară de 151 000 D) în cursul SN cu proteinurie mare, neselectivă ar putea justifica participarea depleției de Cu la malnutriția acestor bolnavi (apar defecte în structura colagenului, a osului și căderea părului). Pierderea în urină a *proteinelor care leagă zincul* (serinele și unele globuline) ar putea contribui la patogenia tulburărilor imunității celulare.

b) Pierderea globulinei care leagă vitamina D (asociată sau nu cu insuficiența renală) duce la scăderea concentrației serice a 25 hidroxi- și 1,25 dihidroxicolecalciferolului.

Efectele sunt: reducerea absorbției intestinale a calciului și a intensității acțiunii parathormonului pe oase, hipocalcemie și hipocalciurie. Se produce un hiperparatiroidism secundar cu *osteodistrofie renală* (osteomalacie și/sau osteită fibroasă chistică) înainte ca bolnavul să facă insuficiență renală cu azotemie. Deoarece deficitul în vitamina D al bolnavilor cu SN este greu de evaluat clinic, se recomandă administrarea de vitamină D per os în sindroamele nefrotice prelungite, cu monitorizarea calcemiei și eventual a parathormonului.

c) Pierderea unor globuline care leagă hormonii (steroizi și tiroidieni) poate duce la:

- *alterarea răspunsului tisular la hormoni steroizi* (se pierde transcortina, globulina care leagă cortizonul);

- *hipotiroidie chimică cu eutiroidie clinică* (T_4 seric total scăzut, T_4 liber și TSH normal) care nu se tratează.

d) *Toxicitatea medicamentelor crește* în SN (prednisolon, trombostop, hormoni tiroidieni și sexuali) deoarece hipoalbuminemia reduce numărul situsurilor de legare a acestor substanțe și poate crește concentrația de medicament nelegat. Această toxicitate este practic diminuată de creșterea metabolismului acestor medicamente.

PRINCIPII DE TRATAMENT ÎN SN

Tratamentul unui SN are în vedere:

- tratamentul cauzei;
- tratamentul patogenetic cu mijloace imunologice;
- scăderea simptomatică a proteinuriei prin mijloace neimune;
- tratamentul edemelor.

A. **Reducerea simptomatică (cantitativă) a proteinuriei** prin mijloace neimunologice se poate face cu 4 procedee:

1. *Folosirea inhibitorilor enzimei de conversie* (inhibitorii ACE) este indicată chiar la bolnavii cu sindrom nefrotic nehipertensivi. S-a arătat că inhibitorii ACE au efecte antiproteinurice și hemodinamice (sistemice și glomerulare) care, la nefropatiile cronice, diminuează rata progresiei spre stadiile terminale ale insuficienței renale. Efectul antiproteinuric este disociat în timp (este maximal după 28 zile de tratament) față de efectul hipotensor sistemic (scăderea tensională este maximală după câteva ore de la administrare). El este dependent de genotipul ACE și se datorează inhibiției sistemului angiotensină-aldosteron (la om) și potențării acțiunii kininelor (la animal) care conduc la remanierea sitei moleculare glomerulare prin ameliorarea coeficientului de filtrare a membranei bazale glomerulare, blocarea efectului angiotensinei II, absența contracției celulelor mezangiale și efectele antiproliferative. În nefropatia diabetică efectul antiproteinuric al inhibitorilor ACE este amplificat prin asocierea blocanților de calciu non-dihidropiridine, atenololului sau indometacinei.

În SN pur la copii tratamentul cu captopril (10-15 mg/zi) a produs scăderea proteinuriei după 7-10 zile de tratament.

Efectul antiproteinuric al inhibitorilor ACE poate fi crescut, dacă se asociază regimul hiposodat, tratament diuretic și restricție alimentară de proteine.

2. *Antiinflamatoarele nesteroidiene* reduc în proporții diferite proteinuria și rata filtrării glomerulare. Indicarea lor în tratamentul unui SN din glomerulonefritele proliferative este limitată de efectele lor secundare gastrointestinale.

3. *Restricția de proteine în dietă*. S-a arătat că regimurile hiperproteice nu corectează serinemia, cresc catabolismul proteinelor și proteinuria. Pe de altă parte regimul hipoproteic agravează malnutriția bolnavului cu SN. Singura modificare favorabilă verificată este scăderea proteinuriei și a hiperlipemiei prin utilizarea unei diete cu proteine din soia (0,75 g/kg corp/zi).

4. *Scăderea hiperlipemiei cu statine și LDL-afereză*. Unele studii pe un număr mic de bolnavi au arătat că scăderea LDL cu un inhibitor al HMG-CoA-reductază (simvastatin) a dus la diminuarea proteinuriei de la 6,2 la 2,3 g/24 ore, în 48 săptămâni. Alte studii cu lovastatin nu au modificat proteinuria. Scăderea dramatică a LDL prin LDL-afereză a determinat reducerea cu 50% din proteinurie la aproximativ jumătate din bolnavii cu SN rezistent la tratament. La unii s-a asociat și scăderea creatininei serice.

B. Tratamentul cauzei SN presupune cunoașterea acesteia. Unele tipuri etiologice de sindroame nefrotice au tratamente specifice:

- tratamentul cu interferon alfa al SN asociat cu hepatita B, hepatita C sau crioglobulinemia;
- tratamentul hidatidozei asociată cu SN;
- oprirea medicației care a determinat un SN toxic-alergic;
- chimioterapia și rezecția tumorilor asociate cu SN;
- colchicina în SN din febra familială mediteraneană;
- plasmafereza în SN asociate cu anticorpi ANCA sau cu paraproteine.

C. Tratamentul imunologic (corticoterapie, ciclofosfamidă, leu-keran, ciclosporină, imunoglobuline i.v. și imunoadsorbție).

Tratamentul imunologic nu este de obicei specific cauzei SN. Corticoterapia se adresează oricărui SN, iar celelalte mijloace au indicații care depind de aspectul histologic glomerular și de stadiul insuficienței renale. Ciclofosfamida se indică în toate SN care nu se remit după cortizon, necesită doze mari, devin corticorezistente sau au multe recăderi. Ciclofosfamida nu este utilă în SN din glomerulonefritele cronice mezangio-capilare, dar este indicată în SN din glomerulonefrita membranoasă cu insuficiență renală. Leukeranul are indicații limitate la glomerulonefrita membranoasă (cura Ponticelli). Ciclosporina se indică în SN rezistente la cortizon și ciclofosfamidă. Imunoadsorbția este indicată în SN din glomeruloscleroza focală și segmentară.

Eficiența imunosupresiei este reală până la o creatinină serică de 5-6 mg%, dar toxicitatea medicamentelor imunosupresoare crește la valori ale creatininei serice mai mari de 3 mg%.

D. Tratamentul anticoagulant (trombostop) se asociază cu corticoterapia și ciclofosfamida în tratamentul glomerulonefritelor cronice membrano-proliferative cu SN și insuficiență renală.

E. Tratamentul edemelor, al hipoproteinemiei și hipovolemiei. Rinichiul cu SN are o aviditate mare pentru sodiu. De aceea tratamentul edemelor constă în restricția alimentară de sare (3 g NaCl/zi sau 50 mmol Na) și în administrarea de Furosemid (acționează la nivelul ansei ascendente Henle) asociat sau nu cu diuretice tiazidice sau cu diuretice care economisesc potasiul (acționează în tubul distal). Faptul că furosemidul sau alte diuretice pot fi legate în lumenul tubilor de cantitățile mari de albumină aflate aici, duce la o competiție cu fixarea diureticului pe moleculele țintă specifice mecanismului diuretic (transportorii de Na).

Hipovolemia simptomatică se tratează cu perfuzii cu albumină. În cazuri severe (proteinurie malignă) cu hiposerinemie, hipovolemie importante și insuficiență renală se poate încerca o tehnică de ultrafiltrare plasmatică și chiar nefrectomie bilaterală sau embolizarea arterei renale.

**Tratamentul patogenic (imunologic și anticoagulant)
al sindroamelor nefrotice idiopatice**

<i>Tipul histologic</i>	<i>Medicația</i>	<i>Observații</i>
Glomerulonefrita proliferativă mezangială cu depozite de IgA	Prednison ± Ciclofosfamidă	Tratamentul focarelor infecțioase active
Glomerulonefrita membranoasă	Prednison + Leukeran (cura Ponticelli)	În prezența insuficienței renale ciclofosfamidă
Glomerulonefrită mezangio-capilară	Prednison ± tratament antiagregant plachetar	În prezența insuficienței renale: trombostop
Glomeruloscleroză focală și segmentară	Prednison în doze mari sau ciclofosfamidă	Eventual imunoadsorbția
Glomerulopatia cu leziuni minime	Prednison	+ Ciclofosfamidă în cazurile cortico-dependente sau cu recăderi multiple
S. N. rezistent la prednison și ciclofosfamidă	Ciclosporină	—
S. N. fără biopsie renală	Prednison ± Ciclofosfamidă	—

BIBLIOGRAFIE SELECTIVĂ

- APPEL G. B. - The nephrotic syndrome. În Cecil Textbook of Medicine 20-th edition, *Bennett and Plum*, 1996, vol. 1, 573-579.
- BERNARD D. B. - Extrarenal complications of the nephrotic syndrome, *Kidney Int.*, 1988, 33, 1 184-1 202.
- CIOCĂLTEU AL. - Nefrologia. *Infomedica*. 1997, vol. I, 307-404.
- GLASSOCK R. - Treatment of immunologically mediated glomerular disease, *Kidney Int.*, 1992, 42, S 38.
- JOVEN J. et al - Abnormalities of lipoprotein metabolism in patient with the nephrotic syndrome, *New. Engl. J. Med.*, 1990, 323, 579-584.
- ORTH S. R. et al - The Nephrotic syndrome. *New. Engl. J. Med.*, 1998, 338, 1 202-1 209.
- PONTICELLI C. et al - Treatment of nephrotic syndrome associated with primary glomerulonephritis, *Kidney Int.*, 1994, 46, 395.
- SAVIN V. J. et al - Circulating factor associated with increased glomerular permeability to albumin in recurrent focal segmental glomerulosclerosis, *New. Engl. J. Med.*, 1996, 334, 878-883.
- URSEA N. - Sindromul nefrotic. În *Tratat de nefrologie, Artprint*, București, 1994, 553-580.

CAPITOLUL IV

NEFROPATIILE TUBULOINTERSTIȚIALE

Prof. Dr. M. VOICULESCU

I. Nefropatiile tubulointerstițiale acute 158	II. Nefropatiile tubulointerstițiale cronice 170
NTIA secundare medicamentelor 158	Insuficiența tubulară. Acidozele tubulare 173
Patogenie..... 159	NTIC provocate de factori fizici. 176
Anatomie patologică..... 160	NTIC provocate de factori toxici 176
Tablou clinic 160	NTIC provocată de metale grele 176
Explorări paraclinice..... 161	Cadmiumul 176
Diagnostic pozitiv 161	Aurul..... 177
Diagnostic diferențial 161	Mercurul 177
Antiinflamatorii nesteroidiene... 162	Plumbul 177
Anatomie patologică 162	Uraniul 178
Patogenie 162	NTIC provocate de medicamente 178
Tablou clinic 163	Analgezice 179
Diagnostic 163	Citostatice 182
Evoluție..... 163	Litiul 183
Tratament 163	Ciclosporina 183
NTIA provocată de chimioterapice antiinfecțioase 163	Antiinflamatoriile nesteroidiene 185
Antibiotice beta lactam..... 163	NTIC toxice provocate de factori endogeni 185
Rifampicina 165	Nefropatia urică..... 185
Sulfonamide antibacteriene 165	Nefropatia oxalică 188
Diverse medicamente..... 166	Nefropatia hipopotasemică 189
NTIA provocate de infecții sistemice 167	Nefropatia hipercalcemică 190
NTIA imunologice 168	Nefropatia balcanică 193
NTIA secundară transplantului renal 169	Nefropatia cronică obstructivă 194
NTIA idiopatică 169	

Nefropatiile tubulointerstițiale (NTI) sunt boli renale cu etiologie și patogenie diversă caracterizate prin afectarea predominantă sau aproape exclusivă a tubilor și a interstițiului renal. Tubii împreună cu interstițiul ocupă 80% din volumul renal. Interstițiul este format din celule și matricea intercelulară. Celulele interstițiale sunt de două tipuri. Tipul I, asemănător fibroblaștilor, produce și degradează matricea intercelulară. Celulele încărcate

cu lipide din medulară au aceeași origine ca și celulele de tip I. Tipul II corespunde monocitelor, derivă din macrofage și sunt implicate în fagocitoza și prezentarea antigenelor. Matricea este formată dintr-o rețea fibrilară colagenică interstițială și membrană bazală tubulară (MBT) la care se mai adaugă proteoglicani, glicoproteine etc. Funcțiile interstițiului sunt numeroase și deosebit de importante: suport mecanic, mediu de transport al soluțiilor și lichidelor, sinteză de citokine, prostaglandine, eritropoetină etc.

NTI sunt frecvente și ridică numeroase probleme de morbiditate și mortalitate. NTI sunt principala cauză de insuficiență renală cronică (IRC) furnizând între 25 și 42% din totalul IRC. Din punct de vedere clinic și evolutiv, NTI sunt **acute** și **cronice**. Deși tablourile histopatologice și clinice sunt variate, în funcție de etiologie și mecanismul patogenetic incriminat, unele trăsături rămân comune. Afectarea tubulointerstițială asociată glomerulopatiilor spre deosebire de NTI este inconstantă, moderată și apare tardiv fiind un important factor de prognostic defavorabil. În ultimii ani, incidența NTI a crescut considerabil datorită creșterii expunerii rinichiului la factorii nocivi tubulointerstițiali și a îmbunătățirii metodelor de diagnostic nefrologic.

I. NEFROPATIILE TUBULOINTERSTIȚIALE ACUTE

Nefropatiile tubulointerstițiale acute (NTIA) sunt boli renale caracterizate prin modificări interstițiale și tubulare inflamatorii de tip acut. Infiltratul inflamator interstițial este constituit preponderent din eozinofile și polimorfonucleare. Limfocitele și plasmocitele, atunci când sunt prezente, se dispun difuz sau nodular, uneori cu aspect de foliculi limfatici. Peretele tubular este infiltrat, în funcție de etiologie, cu limfocite, eozinofile sau polimorfonucleare, realizând aspectul de tubulită. Epiteliul tubular prezintă modificări degenerative. Membrana bazală tubulară (MBT) este îngroșată și întreruptă acolo unde infiltratul inflamator este abundent. Spre deosebire de NTI cronice lipsește fibroza interstițială. Glomerulii și arteriolele sunt rareori afectate, cu excepția formelor cu sindrom nefrotic sau secundare bolilor autoimune, în care sunt prezente modificări glomerulare sau/și arteriolare.

NTIA reprezintă 1% din totalul biopsiilor renale și 15% din totalul Insuficiențelor Renale Acute (IRA). În ultimii ani, prevalența NTIA a crescut constant, datorită numărului mare de substanțe nefrotoxice apărute în ultima vreme.

Etiologie. Principalele cauze ale NTIA sunt: medicamentele, infecțiile imunologice și idiopatice. Medicamentele și infecțiile reprezintă principalele cauze ale NTIA.

NTIA SECUNDARE MEDICAMENTELOR

Medicamentele sunt principala cauză a NTIA. Creșterea prevalenței NTIA medicamentoasă s-a produs în paralel cu creșterea și diversificarea consumului de medicamente.

TABELUL I

Medicamente care produc NTIA

Antiinflamatoare nesteroidiene		Chimioterapice antiinfecțioase	
Diclofenac	Indometacin	Amoxicilina	Nafcilina
Ibuprofen	Fenazone	Carbenicilina	Oxacilina
Acid mefenamic	Naproxen	Cefalosporine	Penicilina
Fenoprofen	Tolmetin	Ciprofloxacina	Polimixina B
Diffunisal	Piroxicam	Cotrimoxazol	Rifampicina
Ketoprofen		Isoniazida	Sulfonamide
		Interferonul alfa	Tetraciclina
		Meticilina	Vancomicina
Diverse			
	Allopurinol	Clofibrat	
	Aur	Difenilhidantoina	
	Azathioprina	Furosemid	
	Bismut	Metildopa	
	Captopril	Phenindiona	
	Carbamazepina	Sulfonpirazona	
	Cimetidina	Triamterenul	

Riscul NTIA medicamentoasă este ridicat la pacienții vârstnici, la cei cu boli renale preexistente sau la persoanele dependente de medicamente nefrotoxice.

Principalele medicamente implicate în apariția NTIA sunt prezentate în tabelul I. Deși structura chimică a medicamentelor incriminate diferă în mod considerabil, tabloul anatomoclinic este asemănător.

Patogenia NTIA este controversată. Implicarea mecanismului imunologic este susținută de date clinice și experimentale. Astfel, NTIA apare în medie la 10-14 zile de la reluarea medicamentului folosit anterior sau a unui înrudit chimic, indiferent de doza folosită. Intervalul liber de timp corespunde amorsării răspunsului imun. Infiltratul inflamator este format din eozinofile, limfocite B și T și plasmocite, dintre care unele IgE secretante. Granuloamele din interstițiul renal sunt alcătuite din limfocite și plasmocite, fiind asemănătoare celor prezente în bolile imunologice. În membrana bazală tubulară s-au localizat depozite lineare formate din IgG, IgM și C3. În unele cazuri s-au găsit anticorpi specifici, complexe imune circulante (CIC), crioglobuline, Ac. anti-MBT și IgE. Testul de transformare blastică a limfocitelor, testul de inhibiție a migrării macrofagelor, testul de degranulare a bazofilelor și IDR efectuată cu antigene corespunzătoare sunt pozitive și demonstrează implicarea răspunsului imun celular în patogenia NTIA.

Anticorpul anti-MBT și/sau complexele imune locale sau de tip circulant se depun în MBT. Formarea anticorpilor anti-MBT de tip IgM și IgG este determinată de prezența antigenelor proprii MBT sau de fixarea haptanelor reprezentate prin diverse medicamente pe MBT. Anticorpul citotoxic sau formator de complexe imune locale (CIL) sau circulante (CIC) se depun

în MBT unde recrutează și activează efectorii umorali (complementul) sau celulari (limfocite, macrofage etc.). Sensibilizarea și activarea limfocitelor T determină apariția infiltratului inflamator difuz sau nodular sau formarea granuloamelor epiteloide necazeoase.

Anatomie patologică. Rinichii au dimensiuni normale sau moderat crescute, datorită edemului și infiltratului interstițial. Infiltratul este alcătuit din eozinofile, limfocite, plasmocite, polimorfonucleare și macrofage dispuse difuz sau focal formând în unele cazuri granuloame epiteloide necazeoase. Eozinofilele predomină în NTIA medicamentoasă, iar polimorfonuclearele în NTIA bacteriană. Infiltratul difuz abundent comprimă tubii și provoacă IRA oligurică. Celulele tubulare sunt modificate în grade variate. Spre deosebire de necroza acută tubulară nu sunt prezente necroze, iar lumenul tubular este liber. Lipsesc fibroza, leziunile glomerulare și vasculare. Granuloamele sunt prezente în 1/3 din cazuri și sunt asociate anticorpilor anti-MBT. Formele severe de NTIA asociază leziuni minime glomerulare la nivelul pedicelilor podocitelor.

Examenul în imunofluorescență evidențiază depozite lineare formate din IgG, IgM și C3. Examenul microscopoelectronic demonstrează dezorganizarea interstițiului peritubular, distrugerea MBT, prezența de depozite electronodense în MBT (CIC, antigene) și modificări ale epiteliului tubular (dilatția reticulului endoplasmatic, alterarea mitocondriilor). Între celulele epiteliului tubular și între acestea și MBT sunt prezente limfocite. MBT este ruptă pe alocuri, acolo unde infiltratul este mai abundent.

Tablou clinic. Manifestările clinice sunt variate în funcție de etiologie și gazdă (vârstă, status imun, boli renale preexistente etc.). În raport cu debutul și simptomele predominante se descrie *forma febrilă, forma nefrotică, forma suprapusă IRC*. Forma *febrilă* este cea mai frecventă și, de regulă, este produsă de antibioticele beta lactam. Debutul este brusc și zgomotos la 10-20 de zile după reluarea medicamentului. Uneori intervalul de timp este mai scurt, de numai 2-3 zile. Febra depășește 38°C și are caracter bimodal: primul episod febril aparține bolii de bază, în timp ce al doilea episod febril corespunde debutului NTIA. Erupția cutanată este rară și are aspect maculo-papular. Artralgiile se întâlnesc la mai puțin de jumătate din cazuri. Durerile lombare sunt localizate în flancuri și au caracter difuz. Adenopatiile și hepatomegalia sunt rareori prezente. Insuficiența renală este frecventă și are caracter nonoliguric în 40-50% din cazuri, oliguric în 30% din cazuri și anuric în 20% din cazuri. Hemodializa este necesară în 11-31% din cazuri. Triada febră, erupție cutanată și artralгии cu debut brusc, asociată cu IRA nonoligurică, sugerează NTIA medicamentoasă.

Forma *nefrotică*, foarte rară, asociază sindrom nefrotic cu IRA după expunerea la AINS. De obicei lipsesc semnele extrarenale (febră, erupție cutanată, eozinofilie). Debutul este brusc, cu IRA și proteinurie cu valori nefrotice. IRA retrocedează după oprirea AINS și revine odată cu reluarea oricărei alte clase de AINS.

Forma *suprapusă* IRC îmbracă aspectul IRC agravate rapid după infecții urinare sau expunere la medicamente asociate NTIA. Leucocituria este absentă, probabil datorită modificărilor interstițiale, fibrozei și îngroșării membranei bazale.

Explorări paraclinice. *Testele de laborator* au valoare limitată. Lipsesc modificările patognomonice, biopsia renală fiind metoda de diagnostic fără echivoc. Eozinofilia depășește $500-700/\text{mm}^3$ și este semnalată la 55-90% dintre cazuri. Ureea, creatinina și acidul uric cresc rapid. Eozinofilia este prezentă mai frecvent în NTIA medicamentoasă decât în alte tipuri etiologice de boală; sensibilitatea diagnostică este de 40%, specificitatea de 72% și valoarea predictivă de 40%. Detecția eozinofilelor în urină se face cu reactiv Wright sau Hansel. Hematuria este prezentă în 60-70% din cazuri și rareori are caracter macroscopic (20-30% din cazuri). Leucocituria se înregistrează în toate cazurile. Proteinuria, de regulă sub 1 g/zi, are caracter tubular, cu predominanța beta-2-microglobulinei și a lizozimului. În NTIA indusă de AINS se înregistrează proteinurii de peste 3,5 g/zi datorită coafectării glomerulului. Insuficiența tubulară proximală generează aminoacidurie, glicozurie și fosfaturie, în timp ce insuficiența tubulară distală produce poliurie, natriurie și hipokaliurie.

IgE cresc în 50-55% din cazuri. Ocazional se găsesc anticorpi anti-MBT, crioglobuline, CIC și anticorpi anti-medicament. Testul IDR, precum și testul de transformare blastică, testul de inhibiție a migrării macrofagelor și testul de degranulare a bazofilelor față de medicamentul implicat sunt pozitive.

Ecografia evidențiază rinichi simetrici, cu dimensiuni normale sau mărite, ecogenitate crescută și ștergerea limitei dintre corticală și medulară datorită edemului interstițial. *Scintigrafia* renală - rar necesară - efectuată cu Galium⁶⁷ citrat diferențiază cu multă acuratețe NTIA de necroza acută tubulară (NAT). În NTIA rinichii captează Ga⁶⁷ citrat spre deosebire de NAT în care radiotraserul nu este captat.

Puncția biopsie renală (PBR) este necesară în cazurile cu diagnostic clinic incert și la care insuficiența renală este progresivă.

Diagnosticul pozitiv se stabilește pe date clinice și paraclinice. Diagnosticul NTIA este susținut de triada febră, artralgie, erupție cutanată apărută brusc la un bolnav cu oligoanurie recentă, care a folosit un medicament cunoscut a produce NTIA. Eozinofilia, eozinofilia și creșterea nivelului IgE întărește suspiciunea de diagnostic. Prezența anticorpilor anti-MBT pledează în favoarea NTIA. PBR efectuată în formele oligoanurice severe sau cu evoluție prelungită certifică diagnosticul prin modificările microscopice tipice: edem și infiltrat inflamator interstițial format din eozinofile, plasmocite și limfocite; MBT ruptă în unele zone; necroze celulare tubulare parcelare; lipsa fibrozei.

Diagnosticul diferențial se face cu necroza acută tubulară, cu glomerulonefritele acute, infarctul renal, tromboza venelor renale și cu nefropatiile acute obstructive.

ANTIINFLAMATORII NESTEROIDIENE (AINS)

AINS produc numeroase modificări renale (tabelul II), iar NTIA este una dintre modificările renale induse de AINS. Dintre AINS *fenoprofenul* este cel mai frecvent asociat NTIA.

TABELUL II

Modificări renale secundare AINS

Creșterea retenției de Na și H ₂ O
Creșterea retenției de potasiu
Necroză tubulară acută
NTIA alergică, cu sau fără sindrom nefrotic
Sindrom nefrotic fără NTIA
Necroză papilară

NTIA secundară AINS este mai frecventă la vârstnici datorită prevalenței ridicate a bolilor reumatismale și a consumului de AINS printre persoanele în etate. Principala manifestare clinică este IRA oligurică sau nonoligurică asociată cu sindrom nefrotic. Semnele extrarenale, printre care febra, erupțiile alergice, eozinofilia, hematuria și eozinofilia sunt în mod caracteristic rare și discrete.

Anatomie patologică. Spre deosebire de alte tipuri etiologice, în NTIA indusă de AINS infiltratul inflamator interstițial, difuz sau focal, este localizat predominant în corticala renală. Sunt prezente limfocite T CD8, B, NK și plasmocite alături de polimorfonucleare și eozinofile. Epiteliul tubular este variabil infiltrat cu limfocite (tubulită), iar MBT este îngroșată și ruptă. În formele severe, celulele epiteliale suferă procese de degenerescență și necroză. Nu sunt prezente leziuni vasculare.

Examenul microscopic în imunofluorescență relevă într-un număr redus de cazuri IgG, C și CIC dispuse de-a lungul MBT. Examenul microscopoelectronic evidențiază în NTIA cu sindrom nefrotic modificări glomerulare de tip minimal: fuziunea și aplatizarea pedicelilor podocitare.

Patogenie. Mecanismul patogenic este imunologic, fiind implicat un răspuns imun celular. Limfocitele T sensibilizate față de structurile tubulare interstițiale participă la formarea infiltratului inflamator și la producerea leziunilor tubulointerstițiale. Totodată limfocitele eliberate din limfocitele sensibilizate afectează stratul polianionic format din proteoglicani și heparansulfat. Secundar se produc modificări conformaționale la nivelul pedicelilor podocitare și apar pori cu dimensiuni crescute prin care se pierd molecule cu greutate moleculară mică, ca de exemplu albumina.

Participarea răspunsului imun umoral nu poate fi exclusă, mai ales în cazurile cu manifestările clinice sistemice (febră, erupții, artralгии). În aceste cazuri este posibil implicată reacția de hipersensibilizare de tip I mediată de IgE, antigenul fiind reprezentat de structuri tubulare sau interstițiale modificate de AINS.

Tablou clinic. În NTIA cu sindrom nefrotic sunt prezente edeme, proteinurie și IRA de tip oligo- sau nonoligurică. Se remarcă absența febrei, erupției cutanate, eozinofiliei sau eozinofiluriei. În NTIA fără sindrom nefrotic debutul survine imediat după administrarea AINS. Febra, erupțiile, eozinofilia și eozinofiluria sunt frecvent semnalate. Caracteristicile celor două tipuri de NTIA sunt redată în tabelul III.

TABELUL III

Caracteristicile NTIA cu și fără sindrom nefrotic secundare AINS

	<i>NTIA cu sindrom nefrotic</i>	<i>NTIA fără sindrom nefrotic</i>
Durata expunerii	mare (15-300 zile)	scurtă (5-20 zile)
Febra	rară (5-10%)	frecventă (70-80%)
Erupția	rară	frecventă
Eozinofilia	rară (10-20%)	frecventă (70-80%)
Eozinofiluria	rară (5%)	frecventă (80-90%)
Sindrom nefrotic	întotdeauna	absent
Creatininemia	creșteri medii (1,5-10 mg%)	creșteri mari (3,5-20 mg%)

Diagnostic. Diagnosticul NTIA se face cu ajutorul puncției biopsie renală, având în vedere multitudinea formelor histologice asociate AINS. În NTIA fără sindrom nefrotic lipsesc leziunile glomerulare, interstițiul renal conținând infiltrat inflamator format din eozinofile și limfocite. În NTIA cu sindrom nefrotic leziunile glomerulare sunt minimale și vizibile exclusiv microscopoelectronic. Infiltratul inflamator este redus și format preponderent sau exclusiv din limfocite T citotoxic-supresoare.

Evoluția este favorabilă sub tratament, corticosteroizii accelerând vindecarea. Funcția renală se reface progresiv, iar sindromul nefrotic se remite în 4-6 săptămâni de la oprirea AINS.

Tratamentul constă în întreruperea AINS, reechilibrarea hidroelectrolitică și acidobazică și dializă renală. Cazurile cu evoluție defavorabilă sunt tratate cu prednison 40-60 mg/zi, timp de 10 - 14 zile.

NTIA PROVOCATĂ DE CHIMIOTERAPICE ANTIINFECȚIOASE

Antibioticele beta-lactam sunt principalele chimioterapice antiinfecțioase incriminate în apariția NTIA. În prezent lista chimioterapicelor antiinfecțioase s-a lărgit considerabil, și întrucât există suficiente particularități clinice și evolutive ale NTIA legate de clasa antibioticelor, principalele categorii de chimioterapice antiinfecțioase sunt prezentate separat.

ANTIBIOTICE BETA LACTAM

Meticilina este primul antibiotic implicat în apariția NTIA. Se apreciază că 12-20% dintre pacienții care folosesc meticilină dezvoltă NTIA, dar

În practică toate antibioticele care conțin beta-lactam pot produce NTIA. Incidența crescută a NTIA printre bărbați (de peste 3 ori) și copii este determinată de frecvența crescută a infecțiilor cu *Staphylococcus aureus* și a tratamentelor cu meticilină la aceste categorii de cazuri.

Debutul este brusc, la 14 zile de la începerea tratamentului, dar în 1/3 din cazuri debutul NTIA se produce la peste 21 zile de la începerea tratamentului. Producerea NTIA este independentă de doza și de caracteristicile farmacochinetice ale meticilinei. Meticilina și mai ales metabolitul ei dimetoxifenilpeniciloil (DMFP) este secretată la nivelul tubului proximal, unde se fixează pe proteinele MBT, rezultând un produs imunogenic. Ocazional s-au identificat în ser anticorpi anti-MBT. De-a lungul MBT s-au constatat depozite lineare formate din IgG și C3. Interstițiul renal conține eozinofile, iar ocazional s-au semnalat granuloame formate din limfocite și monocite.

Clinic sunt prezente febră, erupție cutanată, dureri lombare, artralgiile și adenopatii. Eozinofilia se întâlnește în 75-80% din cazuri. Sedimentul urinar conține eozinofile în proporție de 20-30% din totalul leucocitelor. Proteinuria nu depășește 1 g/zi. Insuficiența renală acută, atunci când apare, este de tip oliguric în 1/3 din cazuri și nonoligurică în 2/3 din cazuri. În cazul IR nonoligurice 3/4 au insuficiență tubulară de tip distal cu acidoză tubulară de tip I hipercloremică. Se pierd cantități importante de Na^+ și HCO_3^- . Excreția fracționată de Na este ridicată cu raportul creatinină urinară/plasmatică scăzut. Capacitatea rinichiului de concentrare și de acidifiere a urinei scade și rămâne scăzută după depășirea fazei acute o perioadă de timp sub forma acidozei tubulare distale de tip I hipercloremică, hiperpotasemică și hiposodemică. Insuficiența tubulară este mai bine exprimată în cazurile nonoligurice. Evoluția este favorabilă, 90% din cazuri recuperând integral funcția renală după un an de la întreruperea meticilinei. Restul cazurilor decedază sau se cronicizează. Reaparitia NTIA este posibilă ori de câte ori sunt folosite penicilinele sau cefalosporinele.

Tratamentul constă în întreruperea meticilinei. Imediat se introduc măsuri de echilibrare hidroelectrolitică și acidobazică corespunzătoare fiecărei situații în parte. Cazurile oligoanurice cu hiperpotasemie beneficiază de dializă. Corticosteroidii grăbesc vindecarea și cresc numărul cazurilor care recuperează integral. Se administrează Prednison 60 mg/zi oral timp de 10-14 zile, după care doza se scade cu 10% pe săptămână. Pentru cazurile severe s-a folosit cu succes metilprednisolon 500-1 000 mg/zi i.v., 3 zile consecutiv, urmat de metilprednisolon 50 mg/zi oral, 10-14 zile.

Penicilina a fost rareori incriminată în producerea NTIA, îndeosebi în cazurile în care s-au administrat doze mari (12-60 milioane U.I. i.v.) mai mult de 7-21 zile. Ocazional s-au comunicat câteva cazuri de NTIA după administrarea de ampicilină, oxacilină, carbenicilină, amoxicilin sau nafcilină.

Cefalosporinele (cefalotina, cefalexina, cefradina, cefoxitina) pot produce NTIA cu același tablou clinic și biologic.

RIFAMPICINA

Rifampicina este o cauză frecventă a NTIA medicamentoasă. Incidența este în creștere datorită utilizării frecvente a rifampicinei în ultimii ani.

Anatomopatologie. La examenul microscopic frapează frecvența mare a leziunilor tubulare în raport cu volumul redus al infiltratului inflamator interstițial, în care se găsesc puține eozinofile. Lipsesc depozitele de IgG, IgM sau C3 și nu se observă depozite electronodense.

Patogeneza. Mecanismul patogenetic este controversat. Date clinice și experimentale sugerează patogeneza imunologică. S-au evidențiat anticorpi anti-rifampicină.

Tablou clinic. Imediat după reluarea tratamentului cu rifampicină se instalează brusc febră, frison, mialgii, artralгии, dureri lombare, cefalee, greață și vărsături. Tensiunea arterială crește în mod frecvent. La tabloul clinic se asociază frecvent hepatită colestatică, anemie hemolitică și trombocitopenie autoimună. Erupția cutanată, eozinofilia și eozinofiluria sunt rareori semnalate.

Într-un număr redus de cazuri NTIA se instalează lent. În aceste cazuri tratamentul cu rifampicină a fost continuu. Bolnavii nu au febră, artralгии, erupții sau vărsături. Frecvența și nivelul anticorpilor anti-rifampicină sunt scăzute.

Explorări de laborator. Oliguria sau/și anuria apare brusc și durează una sau mai multe săptămâni. În sedimentul urinar sunt prezente hematii și leucocite. Hematuria este macroscopică. Proteinuria nu depășește 1 g/zi. Sunt prezenți anticorpi anti-rifampicină. Limfocitele T sunt hipersensibilizate față de rifampicină, iar testul de transformare blastică la rifampicină este pozitiv.

Evoluția este favorabilă după întreruperea rifampicinei. Într-un număr redus de cazuri s-a semnalat fibroză interstițială progresivă. Insuficiența renală tubulară manifestă, cel mai adesea sub forma glicozuriei, se remite la majoritatea cazurilor.

Tratament. Deși patogeneza pare a fi imunologică, tratamentul cu corticosteroizi nu modifică semnificativ evoluția bolii. În formele cu IRA dializa este imediat indicată cu rezultate favorabile.

SULFONAMIDE ANTIBACTERIENE

Sulfonamidele antibacteriene sunt citate ca primele medicamente responsabile de NTIA. În mod caracteristic după câteva zile de la administrarea sulfonamidelor apar febra, mialgiile, artralgiile și erupția cutanată. Adenopatiile sunt rar semnalate. Eozinofilia este constantă. În sedimentul urinar se găsesc leucocite, numeroase eozinofile și hematii. Proteinuria nu depășește 1 g/zi. Nivelul IgE este ridicat. Testul de transformare blastică la limfocitelor este pozitiv. Insuficiența renală acută este severă și necesită dializă. Biopsia renală evidențiază în interstițiul renal numeroase eozinofile și granuloame necrotice.

Evoluție. Refacerea totală a funcției renale este lentă și numai în unele cazuri.

Tratamentul constă în oprirea imediată a sulfonamidelor. Prednisonul administrat 0,75-1 mg/kg zilnic, 14-21 de zile, accelerează vindecarea. Cazurile cu evoluție severă necesită dializă.

DIVERSE MEDICAMENTE

Diureticele din clasa sulfonamidelor sunt cel mai frecvent implicate în apariția NTIA. Dintre acestea clortiazida, hidroclortiazida, clortalidona și furosemidul ocupă primele locuri. Într-un număr redus de cazuri s-au citat NTIA induse de triamteren. În majoritatea cazurilor preexistau leziuni glomerulare de tip proliferativ și sindrom nefrotic.

Tabloul clinic este tipic reacțiilor de hipersensibilizare: debut brusc, febră, erupție cutanată și artralгии. Eozinofilia este importantă și prezentă la toate cazurile. Insuficiența renală este severă și necesită dializă. Interstițiul renal este infiltrat cu eozinofile și plasmocite. În câteva cazuri s-au descris granuloame epiteloide necazeoase. În toate cazurile bolnavii recuperează integral. Tratamentul constă în oprirea diureticului incriminat și înlocuirea lui mai târziu cu acidul etacrinic, diuretic care până în prezent nu a provocat NTIA. Corticosteroizii accelerează vindecarea.

Analgezicele. Glafeninul, antrafeninul și floctafeninul sunt analgezice asociate formei acute a NTI. Aspirina, acetaminofena, fenacetina și paracetamolul produc mai frecvent forma cronică a NTI.

IRA indusă de analgezice este în principal rezultatul acțiunii toxice directe a analgezicelor și rareori secundară NTIA. Întrucât glafeninul, antrafeninul și floctafeninul au potențial lezional renal ridicat, în prezent utilizarea lor este abandonată.

Allopurinolul. NTIA secundară allopurinolului apare la 3 săptămâni de la începerea tratamentului. Cele mai multe dintre cazuri au boli renale preexistente. Clinic, bolnavii prezintă febră, erupție cutanată și artralгии. Numărul eozinofilelor din sânge și urină este crescut. IRA este severă și necesită dializă. Aproximativ 60-70% dintre cazuri dezvoltă hepatită acută medicamentoasă cu creșterea importantă a AST și ALT (> 1000 u.i.). Bilirubinemia este crescută, în unele cazuri între 5-10 mg%. Decesul survine în 20% din cazuri prin insuficiență hepatică sau renală acută, septicemie sau hemoragii digestive superioare. Tratamentul cu corticosteroizi este ineficient.

Cimetidina. Cimetidina este incriminată în producerea NTIA. Numărul cazurilor este redus, cimetidina fiind în prezent înlocuită de alți produși H₂ blocați. Patogeneza este imunologică. Pacienții prezintă febră, mialгии, artralгии, eozinofilie și eozinofilurie. În infiltratul inflamator interstițial se găsesc limfocite, plasmocite și eozinofile.

NTIA PROVOCATE DE INFECȚII SISTEMICE

Infecțiile sistemice generează din punct de vedere patogenic două tipuri de modificări renale tubulointerstițiale: prin colonizare și prin hipersensibilizare. În NTIA modificările tubulointerstițiale sunt rezultatul hipersensibilizării, infiltratul inflamator fiind steril, lipsit de germeni.

Etiologie. Principalii agenți patogeni infecțioși asociați NTIA sunt redați în tabelul IV:

TABELUL IV

Principalii agenți patogeni infecțioși asociați NTIA

1. Virusuri	2. Bacterii	3. Ciuperci
- Virusul Epstein-Barr	- Streptococul	- Candida albicans
- Virusul citomegalus	- Bacilul difteric	
- Virusul hepatitei B	- Leptospira	
- Virusul hepatitei C	- Spirocheta	

Cel mai frecvent incriminat agent patogen este streptococul beta-hemolitic.

Patogeneza. Mecanismul patogenic este imunologic. Într-o primă etapă antigenele virale sau bacteriene se depun în interstițiul renal. Ulterior anticorpii formează împreună cu antigenele complexe imune locale. Totodată limfocitele T sensibilizate infiltrază interstițiul renal. În același timp MBT devine antigenică în urma cuplării antigenelor sau denaturării acestora de către antigenele virale sau bacteriene fixate. În interstițiul renal s-au identificat uneori antigene infecțioase.

Anatomie patologică. Infiltratul inflamator este dispus perivascular sub forma de manșoane circulare. Infiltratul conține limfocite, plasmocite și eozinofile, iar polimorfonuclearele neutrofile sunt rareori prezente. În pielonefrita acută infecțioasă, infiltratul inflamator este format preponderent din polimorfonucleare.

Tablou clinic. IRA se instalează brusc la câteva zile de la debutul infecției. IRA este severă în leptospiroză, bruceleză și candidoză. Insuficiența tubulară este întotdeauna prezentă. Funcția de concentrare/diluție și de acidifiere a urinei este pierdută temporar. IRA are caracter oligo- sau nonoliguric.

Testele de laborator relevă hematurie, leucociturie și proteinurie. Predomină eozinofilele, iar proteinuria nu depășește 1 g/zi. Beta-2-microglobulina este constant prezentă în urină.

Diagnosticul este susținut de apariția IRA și a insuficienței tubulare la câteva zile de la debutul infecției. PBR confirmă diagnosticul de NTIA atunci când insuficiența renală este severă și diagnosticul neclar.

Diagnosticul diferențial. Se face cu alte cauze de IRA infecțioasă: glomerulonefrita acută difuză cu leziuni de semilune și cu NTIA secundară antibioticelor (tabelul V).

TABELUL V

Diagnosticul diferențial între NTIA și glomerulonefrita acută difuză postinfecțioasă

<i>NTIA infecțioasă</i>		<i>Glomerulonefrita acută difuză</i>
Debut	7-10 zile	14-21 zile
Afectare glomerulară	absentă	prezentă
Afectare interstițială	prezentă	rară
Eozinofile prezente	frecvent	absente
Eozinofiliurie	frecventă	absentă
HTA	rară	frecventă
IRA	rară	oligurică-anurică

Prognosticul este bun. Majoritatea cazurilor recuperează integral.

Tratamentul are în vedere cura radicală a infecției prin măsuri terapeutice medicale și chirurgicale. Vor fi evitate antibioticele care produc NTIA. Corticosteroizii sunt contraindicați.

NTIA IMUNOLOGICE

Vasculitele sunt o cauză frecventă de afectare tubulointerstițială. Frecvența și gravitatea leziunilor tubulointerstițiale diferă în funcție de tipul vasculitei: frecventă și severă în LES, sclerodermia sistemică și sindromul Sjögren și rară în sindromul Henoch-Schönlein sau poliartrita reumatoidă.

TABELUL VI

Vasculite incriminate în apariția leziunilor tubulointerstițiale

LES
Sclerodermia sistemică
Poliartrita reumatoidă
Poliarterita nodoasă
Sindromul Henoch-Schönlein
Sindromul Sjögren
Vasculita ANCA pozitivă
Granulomatoza Wegener
Boala Berger

Modificările tubulointerstițiale din vasculite rareori sunt izolate, de regulă fiind asociate cu diverse leziuni glomerulare. În unele cazuri modificările tubulointerstițiale predomină față de leziunile glomerulare generând sindroame de insuficiență tubulară de tip proximal sau distal sau IRA. În LES sau sclerodermia sistemică prezența modificărilor tubulointerstițiale alături de leziunile glomerulare are semnificație prognostică severă.

LES produce leziuni tubulointerstițiale în peste jumătate din cazuri, dar majoritatea cazurilor au și glomerulopatii proliferative. Mecanismul patogenetic al leziunilor tubulointerstițiale este imun. Sunt prezenți anticorpi anti-MBT și limfocite T sensibilizate față de antigenele MBT. S-au identificat depozite granulare formate din C1q, C3, C4b, IgG, IgM și IgA în MBT și

în peretele capilarelor peritubulare. Infiltratul inflamator localizat peritubular și interstițial este format din limfocite T și mononucleare. Limfocitele T prezente în infiltratul inflamator au raportul T_4/T_8 crescut și sunt sensibilizate față de antigenele MBT.

Clinic bolnavii prezintă acidoză tubulară, mai frecvent de tip II, distală, hiperpotasemică. Proteinuria este de tip tubular și nu depășește 1 g/zi. IRA severă este rară și de tip oliguric.

Sindromul Sjögren se caracterizează prin modificări tubulointerstițiale importante care depășesc ca amploare afectarea glomerulară. Patogeneza acestor modificări este imunologică. MBT conține structuri legate de realizarea funcției de transport al sodiului și al apei și care în anumite condiții devin antigenice. În unele situații limfocitele B și T, la cazurile cu determinism genetic devin autoreactive. În unele cazuri s-au identificat limfocite T_8 sensibilizate față de epiteliul tubular renal și anticorpi antiductali. Rolul patogen al limfocitelor T_8 este probat de asemănările dintre infiltratul inflamator prezent în rejetul cronic al grefei renale și acela observat în sindromul Sjögren.

Examenul microscopic efectuat în imunofluorescență și examenul microscopoelectronic a relevat prezența în MBT și în interstițiul renal a depozitelor granulare formate din C3, IgG și IgM. Examenele de laborator demonstrează prezența în 40-50% dintre cazuri a insuficienței tubulare, cel mai adesea tipul I distal. Bolnavii prezintă poliurie rezistentă la ADH sau la încărcarea cu NaCl și acidoză secundară incapacității celulelor tubulare de a secreta protoni. Litiaza renală și nefrocalcinoza, mai frecvent întâlnite, sunt rezultatul creșterii eliminării urinare de calciu asociată cu nivelul redus al citratului urinar. Tipul II de acidoză tubulară este de tip proximal și se întâlnește rar. Reabsorbția proximală de bicarbonat scade. Bolnavii dezvoltă glicozurie, fosfaturie, uricozurie și aminoacidurie. Tipul III (mixt) și tipul IV (distal hiperpotasemic) sunt excepțional întâlnite.

Tratamentul NTIA secundară vasculitelor constă în administrarea de corticosteroizi, 1 mg/kg/zi, timp de 14-21 zile, după care doza se reduce cu 10% pe săptămână până la 10 mg/zi, doză care se menține 6-12 luni. Utilitatea ciclofosfamidei, a azathioprinei sau a Cell Ceptului este demonstrată într-un număr redus de cazuri, principala indicație fiind NTIA imună severă sau rezistentă la corticosteroizi.

NTIA SECUNDARĂ TRANSPLANTULUI RENAL

NTIA secundară rejetului supraacut și acut este prezentată în cadrul nefropatiei de transplant.

NTIA IDIOPATICĂ

În 10-20% din NTIA etiologia rămâne necunoscută. Examenul clinic, expertiza toxicologică, investigațiile bacteriologice și imunologice nu

identifică cauza NTIA. Nu sunt prezente semne clinice sau de laborator care să indice posibilitatea hipersensibilizării bolnavilor. Într-un număr redus din aceste cazuri s-au identificat eozinofile, IgE crescut și depozite granulare formate din IgM, Ig G, C3 la nivelul MBT. Sedimentul urinar conține leucocite, hematii și cilindrii leucocitari. Proteinuria nu depășește 3 g/zi. IRA este de tip oliguric. Evoluția este favorabilă în majoritatea cazurilor. Corticosteroizii sunt utili accelerând vindecarea.

S-au identificat două subgrupe de NTIA idiopatice: cu leziuni glomerulare asociate și uveită. NTIA asociată uveitei realizează sindromul oculo-renal sau nefropatia tubulointerstițială cu uveită, caracterizată prin uveită anterioară, granuloame interstițiale renale și evoluție favorabilă sub tratament cu corticosteroizi. IRA realizate este de tip nonoliguric.

II. NEFROPATIILE TUBULOINTERSTIȚIALE CRONICE (NTIC)

Definiție. Nefropatiile tubulointerstițiale cronice (NTIC) sunt un grup heterogen de boli renale cronice caracterizate prin afectarea predominantă a compartimentului tubulointerstițial. Leziunile glomerulare și vasculare lipsesc sau apar tardiv exceptând NTIC secundare vasculitelor, în care caz afectarea vasculară și glomerulară este precoce și cel puțin egală modificărilor tubulointerstițiale. Elementele histologice definitorii NTIC sunt atrofia și degenerescența tubulară, fibroza interstițială și prezența monocitelor în infiltratul inflamator. Spre deosebire de NTIA, în NTIC lipsesc edemul interstițial și infiltratul cu eozinofile sau polimorfonucleare. Tabloul clinic al NTIC reunește simptomatologia secundară insuficienței tubulare și a bolii de bază. Febra, artralgiile, erupțiile cutanate și oligoanuria sunt rareori prezente.

Epidemiologie. În ultimii ani incidența NTIC a crescut considerabil, atât datorită apariției și răspândirii unor noi substanțe nefrotoxice (medicamente, produși chimici industriali etc.) cât și ameliorării metodelor de diagnostic nefrologic. În prezent NTIC furnizează 30-40% din totalul IRC.

Etiologie. În tabelul VII sunt redată principalele cauze ale NTIC. Peste 2/3 din totalul NTIC sunt provocate de medicamente și produși chimici industriali. Unele substanțe afectează în mod caracteristic anumite segmente tubulare producând tablouri clinice specifice. Astfel, aurul, mercurul, cuprul, lanțurile ușoare ale Ig, precum infiltratul din leucemia mieloidă cronică sau hemoglobinuria paroxistică nocturnă afectează preponderent tubul contort proximal. Amiloidul, nefrocalcinoza, meticilina și alte antibiotice beta lactam lezează în principal tubul contort distal. În polichistoza renală, anemia falciformă, sarcoidoză, nefropatia indusă de AINS sau în nefropatia obstructivă, urică sau oxalică, leziunile sunt localizate la nivelul ansei lui Henle și a tubilor colectori.

TABELUL VII

Cauzele nefropatiilor tubulointerstițiale cronice

1. Factori fizici: Iradiere Obstrucție	6. Boli imunologice: LES Sclerodermie sistemică Sindrom Sjögren Crioglobulinemie Poliarterita nodoasă Sindrom Goodpasture
2. Toxine exogene - Metale: Aur Cadmium Mercur Plumb - Medicamente: Ciclosporina Cisplatina CCHU Litium Guanidina Analgice - Toxine din mediu: Nefropatie balcanică Ciuperci	7. Boli hematologice: Hemoglobinuria paroxistică nocturnă Anemii hemolitice autoimune Anemia falciformă Hemofilia Boala Waldenström Leucemii Limfoame Mieloame
3. Anomalii metabolice: Hipokaliemia Hiperkaliemia Diabetul zaharat	8. Tezaurismoze Boala Wilson Boala Wolman Oxaloza Sindrom Semor
4. Infecții: Pielonefrita cronică Tuberculoza Lepra Echinococoza Mononucleoza infecțioasă	9. Boli cu etiologie necunoscută Sarcoidoza Sindrom Jeune Cariomegalia sistemică Boala chistică medulară Boala polichistică renală
5. Boli ischemice renale: Nefroscleroza hipertensivă Boli reno-vasculare	

Anatomie patologică. Principalele modificări histologice caracteristice NTIC sunt: atrofia și degenerarea celulelor tubulare, prezența mononuclearelor în infiltratul inflamator și fibroza interstițială. Spre deosebire de NTIA lipsesc edemul interstițial și infiltratul cu eozinofile și polimorfonucleare. Leziunile vasculare și glomerulare nu sunt prezente sau apar târziu. Cele mai frecvente modificări glomerulare sunt: atrofia, scleroza și fibroza perglomerulară.

Leziunile tubulointerstițiale sunt dispuse difuz sau mai frecvent focal. În raport cu etiologia NTIC localizarea și caracterul leziunilor diferă și vor fi prezentate separat. În funcție de porțiunea tubului afectată se vor constitui tablouri clinice deosebite corespunzător tipului de insuficiență tubulară manifest. Extinderea leziunilor agravează gradul de insuficiență tubulară. Capacitatea de filtrare glomerulară și agravarea insuficienței renale se core-

lează cu severitatea fibrozei interstițiale și mai puțin cu procesul de atrofie tubulară.

Modificările glomerulare coexistă uneori cu cele tubulare. Prezența leziunilor glomerulare în cadrul NTIC are semnificație prognostică defavorabilă și are explicații diferite. În unele cazuri leziunile tubulointerstițiale afectează unitatea funcțională a întregului nefron și induc modificări glomerulare secundare prin mecanism feed-back, prin tulburări ischemice vasculare sau prin extinderea leziunilor. Mult mai frecvent însă glomerulii și tubii sunt afectați concomitent. Astfel, în cadrul vasculitelor apar anticorpi anti MBG și anti MBT, mai ales în forma rapid progresivă de afectare glomerulară. Alteori, în glomeruli cât și la nivelul tubilor se depune amiloid. În unele glomerulopatii primare se găsește un infiltrat inflamator interstițial format din mononucleare. Structura acestui infiltrat este heterogenă: în unele cazuri predomină limfocitele T, în altele limfocitele B sau monocitele. Această diversitate a compoziției infiltratului inflamator sugerează că procesul nu este o reacție secundară tubulară și că probabil infiltratul reprezintă parte a unui proces primar lezional care afectează concomitent glomerulii și tubii. LES oferă cel mai clar exemplu de lezare concomitentă a celor două structuri ale nefronului, modificările tubulointerstițiale fiind frecvent asociate formei proliferative de glomerulopatie lupică și lipsind din forma membranoasă.

Patogenie. Leziunile din NTIC sunt determinate prin mecanisme *imune* și *nonimune*, într-o succesiune și importanță dependentă de etiologia NTIC. În LES și diverse vasculite leziunile sunt inițiate de factori imuni și agravate de factori nonimuni, în timp ce în NTIC toxică sau obstructivă ordinea este inversă, factorii nonimuni precedând acțiunea eventuală și neobligatorie a factorilor imuni. De exemplu eliberarea proteinei Tamm-Horsfall înalt imunogene după agresarea fizico-chimică a celulelor tubulare poate amorsa răspunsul imun anti-tubular.

Principalii reactanți *imuni* implicați în patogenia NTIC sunt: autoanticorpii citotoxici anti MBT, complexe imune circulante (CIC) sau formate local (CIL) și limfocitele T4 sensibilizate. Numai într-un număr redus de cazuri (LES, sindrom Sjögren, sarcoidoză) și după tratamente cu antibiotice s-au identificat în MBT depozite dense granulare formate din IgG, IgM, C3 iar în infiltratul inflamator peritubular și interstițial limfocite T4 și T8. Reactanții imuni fixați tisular au semnificație patogenică mai ales dacă se găsesc sub o formă activă. Depistarea acestora este dificilă, deoarece metodele de identificare au sensibilitate scăzută, epitopii sunt blocați sau distruși etc. Reactanții imuni identificați în ser au relevanță diagnostică scăzută întrucât unii dintre ei sunt de fapt markeri lezionali lipsiți de potențial lezional tisular.

Mecanismele *neimunologice* acționează direct sau indirect. Astfel, diverse metale grele (Au, Pb, Ni etc.), razele de tip alfa sau gama, presiunea hidrostatică crescută, sau unele toxine bacteriene produc nemijlocit leziuni tubulointerstițiale. Alteori, leziunile sunt mediate de enzime lizozomale

(proteaze, elastaze) și radicali oxidanți (O^- , H_2O_2 , Cl^-) provenite din polimorfonucleare sau provocate de tulburări de coagulare și vasculare. În NTIC mecanismele neimunologice sunt prevalente față de cele imunologice, fiind uneori singurele implicate în patogeniza leziunilor tubulointerstițiale.

Principalii factori favorizanți ai afectării tubulointerstițiale sunt: rețeaua capilară tubulară densă cu o suprafață întinsă prin care trece 20% din debitul cardiac; metabolismul activ al celulelor tubulare vulnerabile la acțiunea oxidanților sau blocanților enzimatici; concentrarea în celulele tubulare a substanțelor potențial toxice; profilul ionic și acidobazic al fluidului tubular favorabil precipitării sau activării intratubulare a substanțelor toxice; beta-2-microglobulina nereabsorbită proximal citotoxică la nivelul tubului distal; proteina Tamm-Horsfall imunogenică etc. Întrucât parametrii fizico-chimici diferă de-a lungul tubilor, leziunile tubulare au caracter segmentar. Leziunile tubulare se localizează acolo unde factorii patogenici sunt concentrați și activați. Astfel, lanțurile ușoare ale Ig, aurul, cuprul etc. produc leziuni tubulare proximale întrucât sunt reabsorbite și concentrate la nivelul tubului proximal, în timp ce acidul uric produce leziuni tubulare distale deoarece pH-ul acid de la acest nivel favorizează precipitarea uraților.

Leziunile tubulointerstițiale cronice produc modificări clinice și biologice variate și importante (tabelul VIII).

TABELUL VIII

Principalele modificări clinice și biologice observate în NTIC

-
1. Insuficiență tubulară
 2. Anomalii tubulare:
 - scăderea capacității de concentrare
 - acidoză tubulară
 - insuficiență tubulară (sindrom Fanconi parțial sau complet)
 - + fosfaturie + uricozurie
 - + bicarbonatriurie + glicozurie
 - + aminoacidurie
 - hiponatremie
 - hiperkaliurie
 3. Tulburări endocrine:
 - hipoaldosteronism hiporeninemic (hiperpotasemie, acidoză metabolică)
 - deficit de vitamină D_3
 - deficit de eritropoetină
 4. Modificări ale testelor urinare:
 - sediment normal sau cu elemente celulare
 - proteinurie sub 1 g/zi
-

INSUFICIENȚA TUBULARĂ. ACIDOZELE TUBULARE

În raport cu etiologia și gravitatea leziunilor tubulointerstițiale, afectarea tubulară este segmentară sau integrală, compensată sau manifestă, cu sau fără expresie clinică, dar relevantă de testele de laborator. Lezarea segmentară tubulară este favorizată de originea embriologică și funcțiile

diferite ale tubilor, unui agenți etiologici acționând selectiv. Leziunile tubulare segmentare sunt proximale, distale sau la nivelul ansei Henle. Întrucât acidifierea urinei este una dintre principalele funcții tubulare, insuficiența tubulară generează frecvent acidoză. În raport cu segmentul tubular afectat acidoza este *proximală* (tip II), *distală* (tip I și IV) și *proximală și distală* (tip III).

Insuficiența tubulară proximală. Leziunile tubului contort proximal produc insuficiență tubulară proximală (sindrom Fanconi). În funcție de cauză și intensitatea acțiunii acesteia, reabsorbția și/sau secreția tubulară proximală este variabil afectată. Printre cauzele care afectează sever segmentul proximal tubular se numără metalele cu greutate moleculară mare (plumbul, cadmiul, germaniul, platina), lanțurile ușoare ale Ig și cisteina. Scăderea sau abolirea reabsorbției proximale a bicarbonatului generează *acidoza tubulară tip II*, hipopotasemică, hipercloremică, fără deficit (groapă) anionic. În mod caracteristic acidoza de tip II se însoțește și de alte semne de insuficiență tubulară proximală: glicozurie, fosfaturie, aminoacidurie, uricozurie, potasiurie (tabelul IX). Fosfaturia conduce la rahitism hipofosfatic. Nivelul acidozei este redus datorită mecanismului autolimitativ generat de pierderea continuă a bicarbonatului. Astfel, scăderea bicarbonatului seric provoacă un gradient de concentrație între lumen și celulele tubulare suficient de mare pentru a forța reluarea reabsorbției de bicarbonat. Capacitatea maximă de acidifiere a urinei este conservată, pH-ul urinar scăzând sub 5,5 după administrarea de clorură de amoniu. Datorită creșterii eliminării de citrat, litiaza renală și nefrocalcinoza sunt rar întâlnite având în vedere că citratul crește solubilitatea calciului urinar. În funcție de cauza și intensitatea agresivității tubulare, insuficiența tubulară este completă sau parțială interesând numai reabsorbția glucozei sau numai a aminoacizilor. Insuficiența tubulară este uneori latentă, manifestă numai după probe de solicitare tubulară.

TABELUL IX

Principalele caracteristici ale insuficienței tubulare de tip proximal și distal

	<i>Acidoză tip II (proximală)</i>	<i>Acidoză tip I (distală)</i>	<i>Acidoză tip IV (distală)</i>
URINĂ			
Bicarbonatul	Crescut	Crescut	Crescut
Potasiul	Crescut	Crescut	Scăzut
Calciul	Normal	Crescut	Scăzut
Fosfatul	Crescut	Normal	Normal
Citratul	Crescut	Scăzut?	
Aminoacizii	Crescuți	Absenți	Absenți
Glucoza	Crescută	Absentă	Absentă
Acidul uric	Crescut	Normal	Normal
SÂNGE			
Acidoză hipercloremică	Da	Da	Da
Potasiul	Scăzut	Normal sau scăzut	Crescut
Fosfatul	Scăzut	Normal	Normal
CLINIC			
Litiază renală	Rară	Frecventă	Rară
Nefrocalcinoză	Rară	Frecventă	Rară
Osteoporoză	Rară	Frecventă	Rară

Insuficiența tubulară distală se caracterizează prin poliurie, hiponatremie și acidoză hipercloremică normo- sau hiperpotasemică. Poliuria și hiponatremia sunt consecința incapacității tubului contort distal de a absorbi sodiul și apa. *Acidoza tubulară distală* este de două tipuri: *tipul I* hipo- sau normopotasemică și *tipul IV* hiperpotasemică. *Tipul III* de acidoză tubulară este mixt: proximal și distal. În tipul I acidoza este rezultatul pierderii capacității tubului distal de a secreta H^+ dependentă de reabsorbția Na^+ și de gradientul electronegativ tubular. Hipopotasemia este consecința pierderilor urinare de K^+ . În tipul IV de acidoză tubulară potasiul seric este crescut deoarece excreția tubulară distală de potasiu scade ca urmare a unui hipoaldosteronism hiporeninemic.

Afectarea exclusivă a porțiunii distale este posibilă datorită particularităților embriologice și metabolice ale segmentului distal față de segmentul proximal. Întrucât tubul distal este implicat în procesul de concentrare/diluție al urinei, substanțele care afectează tubul distal, printre care analgezicele, sau vasculitele (sindrom Sjögren, LES) produc insuficiență tubulară cu pierdere de sare (NTIC cu pierdere de sare). Deși leziunile tubulare proximale afectează reabsorbția proximală a Na, mecanismul compensator tubuloglomerular previne pierderea Na prin recuperarea acesteia la nivel distal. Afectarea segmentului gros ascendent al ansei lui Henle, ca de exemplu în boala chistică medulară, generează pierderi importante de Na și Cl cu hiponatremie severă întrucât volumul mare de Na nereabsorbit depășește capacitatea recuperatorie a tubului distal. O situație asemănătoare se întâlnește în bolile cu afectarea concomitentă a mai multor segmente tubulare sau a tubului întreg, ca de exemplu în nefropatia obstructivă. NTIC cu pierdere de sare se caracterizează prin hiponatremie severă reală, absența edemelor și a HTA. Retenția azotată prerenală se corectează prin administrarea de NaCl care restaurează nivelul normal al Na și volumul plasmatic.

În *diabetul insipid nefrogenic* reabsorbția tubulară a apei este selectiv sau preponderent afectată. Sunt implicați factori congenitali sau câștigați (tabelul X).

TABELUL X

Cauze ale diabetului insipid nefrogenic

-
1. Diabet nefrogenic congenital (asociat cromozomului X)
 2. Diabet nefrogenic câștigat:
 - Compuși chimici:
 - calciul
 - acidul oxalic
 - acidul fluoric
 - Medicamente:
 - demeclociclina
 - anestezice fluorocarbon (methoxifluran)
 - litiul
 - Diverse:
 - sarcoidoza
 - sindrom Sjögren
-

Principalele substanțe implicate în producerea diabetului insipid nefrogenic sunt Ca și litiul. Hiper calciuria și litiul afectează în mod diferit tubii. Secundar leziunilor generate de depunerea calciului în parenchimul renal sau a dilatațiilor microchistice distale induse de litiu, reabsorbția apei este afectată. Pacienții prezintă poliurie, polidipsie, sete, hipostenurie rezistentă la vasopresină. Capacitatea de formare a apei libere este normală, ceea ce indică lipsa de afectare a ansei lui Henle. În formele severe bolnavii sunt deshidratați.

NTIC PROVOCATE DE FACTORI FIZICI

În această categorie intră NTIC provocată de factori obstructivi urinari cronici și de iradiere. Vezi capitolele "Nefropatia cronică obstructivă" și "Bolile microvasculare ale rinichiului".

NTIC PROVOCATE DE FACTORI TOXICI

Frecvența NTIC toxice este ridicată și în continuă creștere. Sunt implicate substanțe exogene și endogene. Principalele substanțe toxice exogene implicate în NTIC sunt: metalele grele, medicamentele și toxinele.

NTIC PROVOCATE DE METALE GRELE

Cadmiul, aurul, mercurul, plumbul și uraniul sunt principalele metale care produc NTIC.

Cadmiul (Cd) este utilizat în industria aliajelor, sticlei, coloranților, electrotehnică, materialelor plastice etc. Intoxicația cronică are caracter profesional. Principala cale de pătrundere este pulmonară și în 10% din cazuri digestivă. În Japonia s-a produs intoxicația endemică cu poartă de pătrundere digestivă prin consumarea orezului irigat cu ape reziduale industriale poluate cu Cd (boala "Itai-itai-byo").

Cd pătruns în organism este cuplat în ficat cu metalthionina, după care este reabsorbit din intestin și stocat prin pinocitoză în tubul proximal renal. Cd inhalat provoacă pneumonită și boală pulmonară cronică obstructivă. Cd acumulat în celulele tubulare proximale provoacă tumefierea mitocondriilor și în mod caracteristic creșterea numărului de lizozomi. Proteinuria, reprezentată în principal de beta-2-microglobulină și calciuria sunt consecința leziunilor și a insuficienței tubulare proximale, comună tuturor intoxicațiilor cu metale grele. Spre deosebire de alte intoxicații cu metale grele proteinuria și calciuria secundară intoxicației cu Cd sunt persistente. Proteinuria nu atinge nivelul din sindromul nefrotic. Calciuria este responsabilă de osteoporoza, osteomalacie și litiaza renală.

Tabloul clinic este dominat de dureri osoase și de colici renale, prezente la 25-40% din cazuri. Osteoporoza, osteomalacia, fracturile osoase

și litiaza renală sunt frecvente. HTA este rară. Asocieri clinice frecvente în intoxicația cronică cu Cd: emfizemul pulmonar, cancerul de prostată, anemia etc. Limita superioară a concentrației plasmatice a Cd este de 0,7 mg/dl, dar nivelul plasmatic nu corelează cu gravitatea bolii. Nivelul maxim urinar nu depășește 20 mg/zi.

Nu există un tratament specific pentru nefrotoxicitatea cadmiului. Tentativele de chelare a Cd după fixarea în rinichi sunt infructuoase.

Aurul (Au) provoacă patru tipuri de modificări renale: glomerulonefrită mediată de complexe imune, necroză acută tubulară, sindrom nefrotic și NTIC. Complicațiile renale se produc în cursul tratamentului cu săruri de aur (Solganal, Tauredon). Au este stocat în interstițiu, macrofage și în celulele tubului contort proximal sub forma aurozomilor. Cu timpul apar vacuole și necroze tubulare. Microhematuria și proteinuria de tip tubular sunt principalele modificări renale. IRC este cea mai frecventă cauză de deces. Manifestări asociate: stomatita și demența. Nu există un tratament specific.

Mercurul (Hg) provoacă modificări renale și nervoase. Principalele modificări renale sunt: glomerulopatia membranoasă, necroza acută tubulară și NTIC. După expunerea-contaminare, care este de obicei profesională, este afectat preponderent tubul contort proximal. Intoxicațiile profesionale se produc în fabricile de hârtie, de sinteză chimică și cabinetele de stomatologie. Intoxicații colective s-au produs în Japonia (Minimata și Niigata) după consumul peștelui provenit din ape contaminate cu Hg. Poarta de intrare a Hg este digestivă, cutanată sau pulmonară.

Hg anorganic, forma cea mai frecvent incriminată în intoxicațiile cu Hg, este stocat și acumulat selectiv renal la nivelul tubului proximal, pars recta, unde se cuplează cu grupele sulfhidril a aminoacizilor intracelulari (glutathion, cisteină) sau a metalotioninei. Spre deosebire de Cd, care se acumulează în lizozomi, complexe de Hg - tiol sunt degradate și eliberate din lizozomi în citoplasma celulelor proximale. Procesul de acumulare și biotransformare este esențial pentru producerea leziunilor renale.

Principala manifestare renală a intoxicației cu Hg o reprezintă proteinuria formată preponderent din beta-2-microglobulină. În glomerulopatia membranoasă indusă de Hg, mecanismul patogenic este imunologic. Deși nu s-a identificat un antigen specific, în MBG sunt prezente Ig și CI. Proteinuria este importantă, frecvent în domeniul sindromului nefrotic. Proteinuria secundară NTIC este redusă, sub 1 g/zi, de tip tubular. Se asociază diverse forme de sindrom Fanconi. IRC este cea mai frecventă cauză de deces.

Nu există un tratament specific. D-penicilamina nu a dat rezultate favorabile. BAL este un agent chelant eficace. Se administrează inițial 5 mg/kg i.m., după care 2,5 mg/kg/zi timp de 10 zile. Profilaxia NTIC se face administrând în faza acută a intoxicației perfuzii cu ser fiziologic, furosemid și dithiotriol.

Plumbul (Pb) este cunoscut ca metal toxic de peste 2000 de ani. Pb provoacă în principal modificări nervoase, renale și hematologice corespunzător locului de acumulare. Contaminarea cronică este semnalată în indus-

tria minieră, a vopselelor, în rafinării etc. Intoxicații izolate s-au observat după consumul băuturilor obținute artizanal (țuică, whisky) sau tratate cu stabilizanți pe bază de Pb (berea) sau după aplicarea unor vopsele care conțin Pb pe câni de băut sau pe cearceafuri. Poarta de intrare a Pb este pulmonară, digestivă și cutanată.

Principalele leziuni renale sunt la nivelul tubului proximal unde se constată importante atrofii tubulare, dilatații și fibroză interstițială. În nucleul celulelor tubulare se observă incluziuni acid pozitive. Aspectul histologic este de nefropatie interstițială acelulară. Arterele prezintă leziuni sclerotice, endoteliul microvascular fiind frecvent afectat. Glomerulii sunt atrofici sau dispăruți "fără urmă". Vasele au stratul muscular hipertrofiat cu depozite hialine subendoteliale. În etapele lezionale avansate rinichii devin mici și cicatriceali.

Principalele modificări clinice renale sunt: proteinuria reprezentată din beta-2-microglobulină și HTA. Se remarcă prezența în urină a leucocitelor, a acidului uric peste 450 mg/l și a N-acetil-beta-D-glucosamidazei ca expresie a lezării tubului proximal. Nivelul seric al acidului uric este crescut și bolnavii pot dezvolta gută. HTA este frecventă, de tip hiperreninemic și se corelează cu prezența leziunilor vasculare ischemice glomerulare. Asocierea dintre proteinurie, HTA și gută la un bolnav cu insuficiență tubulară este sugestivă intoxicației cu Pb.

Diagnosticul se sprijină pe date clinice (HTA, gută, proteinurie), dozarea Pb-ului în sânge și salivă și pe testul de mobilizare a Pb din depozite cu EDTA. Valori ale Pb-uriei mai mari de 600 mg/zi sunt considerate relevante diagnosticului. Măsurarea Pb stocat în sistemul osos cu ajutorul fluorescenței evidențiate de razele X reprezintă o metodă neinvazivă, rapidă și precisă de evaluare a prezenței Pb în depozitele osoase.

Tratamentul constă în oprirea expunerii și administrarea de D-penicilamină care este superioară EDTA-ului în chelarea Pb. Rezultatele sunt mediocre. Succimerul este un agent chelant oral în curs de investigație.

Uraniul se fixează preponderent la nivelul segmentelor S-2 și S-3 ale tubului colector. Aici provoacă necroze și fibroză interstițială. Primul și cel mai frecvent semn de afectare renală îl reprezintă proteinuria: ea are caracter tubular și nu depășește 2 g/zi.

NTIC PROVOCATE DE MEDICAMENTE

Medicamentele furnizează 1/4-1/5 din totalul IRC, iar în ultimii ani ponderea lor este în creștere. Evoluția NTIC poate fi de la început cronică sau secundară formei acute. Cele mai frecvent incriminate medicamente sunt: analgezicele, citostaticele, litiul, ciclosporina și antiinflamatoriile nesteroidiene (tabelul VII).

Analgezicele (aspirina, acetaminofenona, fenacetina, paracetamolul etc.) ocupă primul loc printre medicamentele care produc NTIC. Dintre acestea fenacetina este principalul analgezic incriminat în producerea NTIC. Se descriu patru forme ale nefropatiei provocate de analgezice: NTIC, necroza papilară (NP), carcinomul cu celule tranziționale și stenoza ateromatoasă a arterei renale.

Datele epidemiologice arată răspândirea inegală geografic a NTIC analgezice. Ponderea analgezicelor printre cauzele IRC variază între 9% în SUA și 25% în Australia. Principalii factori de risc ai NTIC sunt: sexul feminin (de 6-8 ori mai mare față de bărbați), vârsta peste 30 de ani, clasele socio-economice paupere, prezența cefaleei (85%), a tulburărilor psihice (75%), a anemiei (65%), a tulburărilor gastrointestinale (40%), a HTA. De obicei bolnavii neagă utilizarea analgezicelor. Cefaleea și tulburările psihice determină consumul analgezicelor, iar anemia și tulburările digestive sunt secundare utilizării analgezicelor. S-a remarcat asocierea cu HLA-A3 și B12.

Studii clinice, epidemiologice și experimentale au stabilit că între analgezice și NTIC sau NP există o legătură certă de tip cauză-efect și doză-efect. Consumul a peste 100 mg/zi sau a unei cantități totale de peste 2-3 kg de fenacetină într-un interval de 2 ani provoacă NTIC. Asocierea mai multor analgezice are efect toxic aditiv, riscul NTIC fiind de 10 mai mare la persoanele care folosesc amestecuri analgezice față de cele care nu folosesc analgezice de loc. Oprirea consumului de analgezice a redus considerabil incidența NTIC.

Mai multe mecanisme sunt implicate în apariția NTIC (tabelul XI). Astfel *aspirina* este concentrată mai ales în medulară, intracelular, unde își exercită efectul toxic direct sau indirect mediat de metaboliți. Aceștia acetilează componentii citoplasmei, inhibă șuntul hexozomonofosfat și depletează rezervele de glutatation redus necesar protecției oxidative celulare, inhibă amino-acil-t-sintetaza și încorporarea aminoacizilor în proteine, decuplează fosforilarea oxidativă și reduce rezervele celulare de ATP. Totodată aspirina inhibă cicloxigenaza și consecutiv scade nivelul local al PGF₂ și PGE₂ redistribuind astfel fluxul sanguin către corticală în defavoarea medularei și a papilei unde analgezicele sunt concentrate. Concentrația medulară a analgezicelor și riscul NTIC crește considerabil în condiții de deshidratare. Celulele interstițiale de tip 1 bogate în acid arahidonic și acid homo-gamalinolenic sunt implicate în sinteza PRG și constituie principalele victime ale aspirinei. *Paracetamolul* acționează prin intermediul unui metabolit deosebit de activ care se fixează pe proteinele celulare și depletează rezervele de glutatation redus. În acest mod protecția antioxidantă celulară este compromisă. *Fenacetina* își exercită acțiunea nefrotoxică prin intermediul principalului ei metabolit, paracetamolul. Scăderea protecției antioxidante și ischemia sunt principalii factori patogenici. Deshidratarea amplifică ischemia, iar infecțiile cresc agresiunea oxidativă asupra celulelor interstițiale. Este posibilă intervenția unor mecanisme imunologice datorită hipersensibilizării bolnavilor.

Mecanisme posibil implicate în patogeneza NTIC și a NP

- ◆ Injurie toxică directă sau mediată
 - ◆ Ischemie
 - ◆ Inhibiția prostaglandinelor
 - ◆ Radicali liberi oxidativi
 - ◆ Hipersensibilizare
-

Consecințele funcționale ale afectării nefronilor juxtamedulari și a porțiunii medulare și papilare a tubului colector al oricărui nefron sunt: pierderea sodiului, a calciului și a capacității de concentrare a urinei. Întrucât tubii colectori au o contribuție restrânsă în homeostazia ionilor bivalenți nu se constată modificări semnificative ale magneziului și a fosforului. Comportamentul față de potasiu este dependent de aport: intrările normale de potasiu nu provoacă hiperpotasemie, în timp ce aportul crescut nu poate fi eliminat în întregime și generează hiperpotasemie. Reabsorbția de bicarbonat este conservată astfel încât acidoza se întâlnește rar, este moderată și de obicei recunoaște alte cauze (glomerulară, tubulară proximală etc.). În concluzie, principalele consecințe ale afectării porțiunii medulare ale tubului colector și ale papilei sunt: hiponatremia, hipocalcemia, hiposmolaritatea urinară și poliuria. Ulterior asocierea leziunilor glomerulare provoacă hiperpotasemie și acidoză, în strânsă corelație cu nivelul creatininei.

Aspectul macroscopic al rinichilor este determinat de gradul de fibroză prezent. În etapele avansate ale nefropatiei prin analgezice rinichii sunt mici, cu suprafața neregulată, presărată cu cicatrice retractile și zone proeminente care corespund porțiunilor de corticală hipertrofiată compensator. Sunt prezente chiste. Pe secțiune papilele apar pigmentate în brun datorită fenacetinei. Uneori se observă detașarea și fragmentarea papilei.

Microscopic se constată că în zona de necroză sunt cuprinse toate elementele medulare: tubi, celule, vase etc. Primele leziuni apar la nivelul capilarelor mucoasei tractului urinar sub forma sclerozei; leziuni asemănătoare se constituie și la nivelul capilarelor peritubulare. Calcificările sunt prezente atât în zona de necroză cât și în țesutul din jur. Tubii din regiunea corticală prezintă atrofii și dilatații, iar în interstițiu se observă fibroză. Glomerulii au diverse grade de leziuni degenerative: scleroză focală sau difuză, hialinoză etc. Arterele au leziuni de scleroză hialină, peretele este îngroșat, iar fibrele elastice reduplicate. Îngroșarea omogenă a membranei bazale glomerulare a capilarelor este considerată o leziune caracteristică NTIC provocată de analgezice.

Patogeneza NTIC indusă de analgezice este controversată. Sunt incriminate diverse mecanisme: imunologic, toxic direct și inhibiția prostaglandinelor renale. Mecanismul imunologic are în vedere declanșarea unui răspuns imun mediat celular împotriva moleculelor de analgezice care joacă rol de haptene. Mecanismul toxic presupune acțiunea directă a anal-

gezelor asupra celulelor tubulare. Mecanismul inhibiției prostaglandinelor susține activarea caspazei și inducerea apoptozei celulelor stratului medular. Teoria cea mai plauzibilă reunește componente ale mecanismelor patogenice care admit concentrarea în medulară a analgezicelor unde, sub acțiunea prostaglandin-endoperoxidaz-sintetazei, sunt oxidate în metaboliți toxici tubulari și interstițiali. Totodată inhibiția prostaglandinelor PGE₂ reduce fluxul vascular medular și provoacă hipoxie, ischemie tubulară și interstițială. Asocierea factorului toxic și ischemic contribuie la realizarea leziunilor tubulointerstițiale renale.

Analgezicele sunt asociate cauzal umătoarelor boli și sindroame: NTIC, NP, nefrită acută interstițială, carcinom cu celule tranziționale și ateroscleroza arterelor renale. Spre deosebire de AINS analgezicele nu produc sindrom nefrotic.

Tablou clinic. NTIC și NP sunt mai frecvent observate la femeii peste 30 de ani, din categorii socio-economice defavorizate și care prezintă cefalee, tulburări psihice. Principalele manifestări clinice ale NTIC sunt: poliuria și disuria (100%), HTA (76%), crampele musculare datorită hiponatremiei (53%), durerile osoase provocate de osteodistrofie (34%), guta secundară (23%). Scăderea filtratului glomerular este prezentă la 95% din cazuri încă de la internare, 14% dintre bolnavi fiind la prezentare în IR terminală. Urina este hipoosmolară în 100% din cazuri. Piuria sterilă este semnalată la 60% din cazuri, hematuria în 58%, proteinuria sub 2 g/zi în 55%. Anemia se întâlnește în 60% din cazuri, iar acidoza în 10%.

TABELUL XII

Principalele modificări renale provocate de analgezice

NTIA
 NTIC
 Necroză papilară
 Carcinom cu celule tranziționale
 Ateroscleroza arterei renale

Examenle imagistice ajută la stabirea diagnosticului. Examenul ecografic relevă rinichi cu dimensiuni reduse, inegali și boselați. Eventual sunt evidențiate calcificările parenchimatose sub forma unor ecouri cu con de umbră posterior. Examenul tomografic computerizat (TC) are o sensibilitate și specificitate diagnostică superioară ecografiei, evaluată la 90-97%. Principalele modificări relevate de CT fără substanță iodată de contrast sunt: reducerea dimensiunilor rinichilor; contur neregulat și bombat; calcificări papilare.

NP este un sindrom clinico-anatomic caracterizat prin infarctizarea ischemică a papilei și a medulei interne. Principalele cauze ale NP sunt: analgezicele, AINS, diabetul zaharat, uropatia obstructivă, anemia cu celule falciforme și sindromul de detresă respiratorie (tabelul XIII).

Clinic NP se manifestă prin: febră, durere lombară, disurie și hematurie. În formele severe se instalează anuria. În urină se găsesc: hematii (100%), leucocite (43%), bacterii (34%), proteine și fragmente de papilă. Nefrocalcinoza este semnalată în 19% din cazuri. Ecografia detectează calcificările și eroziunile papilare (semnul Garland). Urografia este sugestivă diagnosticului, evidențiind distrugerile papilare care dau papilei un aspect de inel. Leziuni asemănătoare se întâlnesc însă și în tuberculoză, uropatii obstructive, diverticuli caliceali, rinichiul spongios etc.

TABELUL XIII

Cauzele necrozei acute papilare

-
- ◆ Analgezice
 - ◆ Diabetul zaharat
 - ◆ Pielonefrita cronică
 - ◆ Nefropatiile obstructive
 - ◆ Anemia cu celule falciforme
 - ◆ Ciroza hepatică
 - ◆ Rejetul transplantului renal
 - ◆ Sindromul de distresă respiratorie a copilului
-

S-a constatat că 14% dintre bolnavii cu nefropatie la analgezice au IRC încă de la internare, 20% se ameliorează, 50% sunt staționari, iar 30% se agravează. Factorii de prognostic defavorabili sunt: consumul în continuare al analgezicelor, scăderea clearance-ului creatininei, prezența HTA, a proteinuriei sau a gutei secundare. Rata medie de supraviețuire la 5 ani a bolnavilor cu NP este de 70%.

Tratamentul nefropatiei analgezice este profilactic și curativ. Este obligatorie oprirea consumului de analgezice și este necesară asigurarea unei diureze de peste 1,5 l/zi prin aport hidric corespunzător. Pierderile de sare trebuie compensate printr-un aport crescut de NaCl. Acidoza este controlată cu bicarbonat de sodiu. În cazul infecțiilor urinare acestea trebuie tratate prompt cu antibiotice cu spectru larg care acoperă atât germenii gram negativi cât și pe cei gram pozitivi. HTA este corectată cu antihipertensive care nu reduc fluxul plasmatic renal (inhibitori ai enzimei de conversie, blocați ale canalelor de calciu). Cazurile cu IRA necesită dializa până la reluarea diurezei.

Citostatice. În cursul neoplasmelor se produc diverse modificări renale. Dintre acestea unele sunt provocate de citostatice. Principalele citostatice care produc NTIC sunt: cisplatinium, derivații de nitrozaree, metotrexatul, mithramicina, alfa și gama interferonul (vezi și capitolul "Determinări renale în boli generale").

Cis-platinium (Platinol) (CP) este un citostatic alchilant care conține platină și este folosit în tratamentul cancerului pulmonar, renal și de prostată. CP se concentrează în ficat și în rinichi și după 48 de ore este eliminat în

proporție de 75% pe cale renală, unde realizează concentrații de 3 ori mai mari decât în plasmă. CP, ca și alți agenți alchilanți, se fixează pe grupările SH proteice realizând punți între proteine. Consecutiv CP decuplează fosforilarea oxidativă, afectează producția de ATP și blochează ATP-aza Na-K. CP se elimină la nivelul segmentului S3 al tubului colector unde provoacă necroză tubulară și fibroză interstițială. Coasocierea altor substanțe toxice și deshidratarea cresc gradul de nefrotoxicitate. Proteinuria și hipomagneziemia sunt frecvente. IRA și IRC reprezintă principalele cauze de deces. Nu există un tratament specific. Profilaxia constă în hidratare energetică și administrare lentă a CP.

Derivații de nitrozuree implicați în NTIC sunt: metil-CCNU (semustine), CCNU (lomustine) și BCNU (carmustine) și streptozocina. BCNU este creditat cu cea mai redusă nefrotoxicitate în timp ce streptozocina este înalt nefrotoxică. Leziunile renale constau în atrofie tubulară și fibroză interstițială și nu devin manifeste clinic decât după câțiva ani. Principalele modificări clinice sunt: proteinuria, fosfaturia și diverse forme ale sindromului Fanconi. Leziunile sunt provocate de radicalii metil eliberați după metabolizarea nitrozureei. După streptozocină 28-75% dintre bolnavi dezvoltă complicații renale, mortalitatea fiind de 5%. Nu există un tratament specific.

Metotrexatul (MTX) este un antimetabolit antagonist al acidului folic utilizat într-un mare număr de neoplasme. Nefrotoxicitatea MTX este dependentă de doza și durata tratamentului. Leziunile renale apar la doze mai mari de 200 mg/m² și sunt provocate de precipitarea MTX la nivelul tubului distal. Precipitarea MTX este favorizată de pH-ul acid de la acest nivel. Modificările renale apar insidios, primele manifestări fiind proteinuria reprezentată prin beta-2-microglobulinurie și NAD-urie. Tratamentul constă în hidratare, alcalinizarea urinei și administrarea MTX în doze mici și în asociere cu acid folinic.

Mithramicina este utilizată în tratamentul hipercalcemiilor din cursul neoplasmelor. Frecvența afectării renale este de 40% și se exprimă clinic prin proteinurie.

Alfa și gama interferonul produce edem renal și necroză tubulară parțială. Clinic bolnavii prezintă proteinurie și IRA reversibilă. Examenul microscopoelectronic relevă fuziunea pedicelilor podocitelor ca și în nefropatia cu leziuni minime.

Litiul este utilizat în psihiatrie sub forma carbonatului de litiu. Substanța este filtrată glomerular și reabsorbită în tubul proximal. La nivelul tubului colector interferă cu generarea AMP-ului ciclic sub acțiunea ADH-ului. Bolnavii prezintă poliurie, natriureză și acidoză datorită scăderii secreției de H⁺. Nivelul ureei este crescut, iar capacitatea de concentrare a urinei este scăzută. Leziunile renale constau în atrofie tubulară și fibroză interstițială. Nu există un tratament specific.

Ciclosporina (CSP) este o substanță cu efect puternic imunosupresiv utilizată în prevenirea rejetului de greafă. Frecvența accidentelor nefrotoxice este mare (60-90%) și creează probleme de diagnostic diferențial

cu rejetul grefei renale, precum și cu alte incidente care apar cu ocazia transplantului renal (tabelul XIV).

TABELUL XIV

Principalele cauze ale IR în transplantul renal

- ◆ Rejetul grefei
- ◆ Nefropatia secundară CSP
- ◆ Nefropatia obstructivă
- ◆ Stenoza arterei renale
- ◆ Edemul și hipertensiunea perirenală
- ◆ Pielonefrita
- ◆ HTA sistemică
- ◆ Deshidratarea
- ◆ Alte substanțe nefrotoxice
- ◆ Recăderea bolii inițiale

NTIC secundară CSP se caracterizează prin: scăderea diurezei, creșterea lentă și progresivă a creatininei în contrast cu creșterile importante ale ureei, potasemiei, uricemiei și ale tensiunii arteriale. Nivelul magnezemiei este scăzut. În 15% din cazuri concentrația CSP serică este normală. Cotrimoxazolul, aminoglicozidele, AINS, melphalanul, amfotericina B, agenții de contrast radiologic iodați cresc nefrotoxicitatea CSP. *Leziunile renale* constau în: atrofie tubulară, fibroză interstițială difuză sau segmentară și acumularea în stratul subendotelial și în medie a unui material asemănător mucinei și a hialinului. Celulele tubulare proximale prezintă vacuole izometrice, incluziuni citoplasmice și mitocondrii gigante.

În producerea nefropatiei CSP acționează cel puțin prin două mecanisme. *Mecanismul toxic* direct este probabil responsabil de dilatația marcată cu aspect vacuolar al reticulului endoplasmatic. Al doilea mecanism constă în *scăderea importantă a fluxului renal și al filtratului glomerular* și este responsabil de fibroza interstițială și de celelalte modificări cronice glomerulare și tubulare. Principalele cauze ale scăderii fluxului arterial și ale filtratului glomerular sunt organice (arteriopatia produsă de CSP) și funcționale: vasoconstricția arterelor renale și a arteriolei eferente secundară stimulării axului renină-angiotensină-aldosteron, a creșterii răspunsului receptorilor alfa adrenergici, precum și datorită inhibiției PGE2 și a PGI (ambele cu efect vasodilatator).

Hiperpotasemia este de tip hiporeninemic-hipoaldosteronic și este secundară lipsei de răspuns la aldosteron a tubului distal. Deși nivelul reninei este scăzut, valorile tensiunii arteriale sunt ridicate datorită volumului plasmatic crescut.

Nefropatia secundară CSP se diferențiază cu greutate de rejetul grefei renale. De altfel în 20% din cazuri cele două entități coexistă. În favoarea NTIC secundară CSP pledează următoarele modificări: nivelul plasmatic al CSP mai mare de 250 ng/ml determinat RIA; apariția modificărilor

renale după mai mult de 2 săptămâni și retrocedarea lor odată cu oprirea CSP; menținerea diurezei în condițiile creșterii creatininei și a ureei disproporționat de mult în raport cu nivelul creatininei; conservarea limitei dintre corticală și medulară la examenul ecografic și IRM; absența modificărilor de flux și impedanță a aterei renale examinată ecografic Doppler; absența limfocituriei.

Tratamentul profilactic constă în administrarea unor doze inferioare 8-10 mg/kg/m² în zile alterne, repartizate în două prize pe zi, fără a se depăși nivelul plasmatic de 200-250 ng/ml. Imediat ce au apărut semnele NTIC se reduce sau se oprește administrarea CSP și se introduce azathioprina (Imuran). Modificările sunt reversibile.

Antiinflamatoriile nesteroidiene produc în principal modificări tubulointerstițiale acute. Modificările tubulointerstițiale cronice sunt rezultatul cronicizării NTIA sau evoluează cronic de la început. Frecvența NTIC secundară AINS este necunoscută, dar se apreciază că este printre cele mai frecvente forme de NTIC.

Principalele forme anatomoclinice produse de AINS sunt: NTIC cu sau fără *sindrom nefrotic* și NTIC cu *necroză papilară*. Aspectul anatomic și clinic este asemănător NTIC provocată de analgezice. Spre deosebire de NTIC secundară analgezicelor, în NTIC secundară AINS retenția de K, Na, apă și HTA este frecventă și severă. Creșterea retenției de K, Na, apă, K și HTA este rezultatul unor multiple modificări: scăderea sintezei PGE intrarenale și modificarea raportului dintre PGD vasoconstrictoare/vasodilatorii intrarenale cu redistribuția sângelui către nefronii avizi de Na; reducerea antagonizării ADH-ului de către PGE și creșterea reabsorbției distale de apă; diminuarea sintezei de renină dependentă de PGE și creșterea reabsorbției distale de K datorită hipoaldosteronismului secundar hiporeninemiei.

NTIC TOXICE PROVOCATE DE FACTORI ENDOGENI

Principalele NTIC toxice endogene sunt NTI urică, oxalică, hipercalcemică, hipokalcemică și asociată cistinozei. Nefropatia urică, oxalică și hipercalcemică se întâlnesc frecvent în cursul neoplasmelor și hemopatiilor maligne, mai ales în perioada postterapeutică de catabolism crescut a acizilor nucleici și cu o frecvență variabilă în etilismul cronic și intoxicația cronică cu plumb.

NEFROPATIA URICĂ

Definiție. Nefropatia urică (NPU) reprezintă ansamblul modificărilor structurale și funcționale determinate de prezența acidului uric în exces la nivelul rinichiului. Principalele forme ale NPU sunt redate în tabelul XV.

Forme anatomo-clinice ale nefropatiei urice

1. Nefropatie urică acută
 - necroză acută tubulară
 - blocaj tubular
 - NTIA
 2. Nefropatie urică cronică
 - litiază urică
 - NTIC urică
-

1. **Nefropatia urică acută** este întâlnită de regulă în neoplasme sau hemopatii maligne tratate cu citostatice și este determinată de superproducția de acid uric rezultată din degradarea acizilor nucleici ai masei tumorale; se mai poate întâlni în șocul termic, status epilepticus sau sindrom Lesch-Nyhan (tabelul XVI).

Clasificarea etiopatogenică a hiperuricemiilor

1. Hiperuricemii primare
 2. Hiperuricemii secundare:
 - A. defecte enzimaticice:
 - sindrom Lesch-Nyhan
 - sindrom Kelley-Seegmiller
 - B. creșterea degradării ATP:
 - boli ereditare cu stocarea glicogenului
 - etilism
 - miopatii metabolice sau post efort
 - hipoxemie tisulară
 - C. creșterea metabolismului acizilor nucleici
 - boli hematologice maligne
 - psoriazis
 - D. aport crescut de purine
 - E. creșterea reabsorbției tubulare:
 - diuretice (benzotiazide, lasix etc.)
 - F. scăderea secreției tubulare:
 - starvare
 - cetoacidoză diabetică
 - G. mecanisme patogenice necunoscute:
 - saturnism
 - salicilați
 - etambutol
-

Patogenie. Supraproducția de acid uric determină precipitarea acestuia la nivelul tubilor colectori. Studii experimentale au constatat creșterea presiunii la nivelul arteriolei eferente și peritubulare datorită probabil blocajului vascular distal realizat de acidul uric.

Clinic: NPU acută se caracterizează prin debut acut cu oligurie, anurie, hematurie, cristalurie reprezentată de acid uric, creșterea nivelului seric al acidului uric și al creatininei cu raportul acid uric/creatinină >1 .

2. **Nefropatia urică cronică** (NPUC) este cunoscută și sub denumirea de rinichi gutos. Principalele forme ale NPUC sunt litiaza urică și nefropatia tubulointerstițială cronică urică (NTIC urică). NTIC urică este întâlnită la bolnavii cu metabolism crescut al acizilor nucleici, ca de exemplu în sindroamele limfo- și mieloproliferative, neoplasme sau sindromul Lesch-Nyhan și alte tulburări ereditare ale metabolismului acidului uric care produc creșterea prelungită a nivelului acidului uric.

Anatomie patologică. Leziunile sunt centrate la nivelul tubilor distali în medulară unde se constată leziuni tubulare atroifice alternând cu ectazii, atrofii celulare epiteliale și vacuolizări, cristale de acid uric dispuse în lumen și interstițiu. Cristalele de acid uric din tubi și interstițiu sunt înconjurate de mononucleare, celule gigante și fibroză. În cazul coexistenței infecțiilor se observă polimorfonucleare. Vasele au pereții îngroșați și hialinizați la nivelul intimei și al mediei.

Patogenie. Depunerea intratubulară a cristalelor de acid uric este urmată de obstrucția lumenului tubular, dilatația tubilor în amonte, atrofie tubulară și fibroză interstițială. Modificările interstițiale sunt rezultatul depunerii cristalelor de acid uric în interstițiu în urma procesului de extruzie a acidului uric din lumen în interstițiu. Deshidratarea și acidifierea urinei favorizează precipitarea acidului uric la nivelul tubilor urinari, iar pH-ul interstițial acid determină formarea cristalelor de acid uric în medulară și apariția fibrozei. Ulterior uratul amorf induce o reacție celulară de răspuns cu prezența de celule gigante. Între nivelul și durata hiperuricemiei pe de o parte și gravitatea leziunilor tubulointerstițiale pe de altă parte există o strânsă legătură. Leziunile sunt preponderent distribuite la nivel tubular distal unde pH-ul este acid, iar densitatea cristalelor de acid uric ridicată.

Manifestări clinice. Cele mai frecvente manifestări clinice ale NTIC sunt albuminuria și microhematuria. HTA este prezentă la 15-20% din cazuri. Retenția azotată crește lent. Principala cauză de deces o reprezintă IRC. Infecțiile urinare sunt frecvente și accelerează degradarea funcției renale.

Explorări de laborator. Nivelul acidului uric este crescut, peste 8 mg%, în mod frecvent fiind 10-12 mg%. Proteinuria se situează sub 2 g/zi și are caracter tubular. În urină sunt prezente cristale de acid uric, leucocituria este redusă, cu excepția asocierii infecțiilor urinare, iar hematuria este frecventă, mai ales la pacienții care prezintă cristalurie. Creșterea creatininei este progresivă și marchează apariția IRC.

Tratamentul constă în diminuarea producției de acid uric prin reducerea sau oprirea aportului alimentar proteic, prin stoparea căilor de degradare a acizilor nucleici și blocarea hipoxantinoxidazei cu allopurinol (Zyloric, Milurit etc.). Inițial se administrează 200-300 mg allopurinol/zi și după 10-14 zile doza se reduce la 100 mg/zi. Durata tratamentului este dependentă de răspunsul terapeutic și variază între 21-28 de zile și se reia dacă

nivelul acidului uric depășește 8 mg%/zi. Creșterea solubilității acidului uric în urină se asigură prin aport hidric ridicat, astfel încât diureza să depășească 2-2,5 l/zi și prin alcalinizarea urinei cu bicarbonat de sodiu. Creșterea pH-ului urinar de la 5,5 la 6,5 crește solubilitatea acidului uric de 80 de ori, iar creșterea nivelului citratului urinar prin consum de acid citric (lămâi) mărește suplimentar gradul de solubilitate al acidului uric.

NEFROPATIA OXALICĂ

Definiție. Nefropatia oxalică este reprezentată de ansamblul modificărilor renale determinate de acțiunea acidului oxalic la nivelul rinichiului. Întrucât leziunile sunt preponderent tubulare și interstițiale nefropatia oxalică face parte dintre NTIC. Există mai multe forme ale nefropatiei oxalice. Tabloul histologic este dominat de prezența cristalelor de acid oxalic în lumenul tubular, atrofie tubulară și de modificări discrete interstițiale. Oxalatul este secretat la nivelul tubului contort proximal, ceea ce explică frecvența mare a leziunilor la acest nivel.

Etiologie. Nefropatia oxalică este provocată de prezența în exces a oxalaților la nivel renal. Principalele cauze ale hiperoxaluriei sunt redată în tabelul XVII.

TABELUL XVII

Cauzele hiperoxaluriei

-
1. Hiperoxalurii primare
 - tipul 1, deficit al 2-oxoglutarat glyoxalat carbaligaza
 - tipul 2, deficit al D-glicerice dehidrogenazei
 - oxaloza (hiperoxalurie, nefrocalcinoză și depuneri extrarenale de oxalat)
 2. Hiperoxalurii secundare
 - intoxicații cu etilen glicol (lichid antigel) sau cu methoxifluoran (anestezic)
 - aport crescut de acid ascorbic, E-ferol, xylitol etc.
 - absorbție intestinală crescută:
 - rezecția intestinului subțire
 - boala Crohn
 - rectocolita ulcerohemoragică
-

Hiperoxaluriile primare au cauze ereditare și mod de transmitere autosomal recesiv. În tipul I, cel mai frecvent întâlnit, deficitul de alfa-ketoglutaratglycoxilat carboligaza crește sinteza și excreția de acid oxalic, glicolic și glioxilic. În tipul II, rar semnalat, deficitul D-dehidrogenazei glicerice crește excreția acidului oxalic și a acidului L-glicerice. Spre deosebire de tipul I, în tipul II de hiperoxalurie nu se întâlnește IR.

Manifestările clinice sunt nespecifice. În tipul I de nefropatie oxalică tabloul clinic este acela al litiazei recurente: dureri colicative sau con-

tinue, hematurie și piurie. Litiiza debutează precoce, înaintea vârstei de 6 ani. În formele severe depunerea oxalatului de calciu în rinichi provoacă nefrocalcinoză. Funcția renală scade progresiv, IRC fiind principala cauză de deces. Decesul survine în 80% din cazuri înaintea vârstei de 20 de ani după repetate episoade infecțioase. HTA și acidoza tubulară sunt prezente în majoritatea cazurilor.

Principalele determinări extrarenale constau în retinita pigmentară, artrita pseudogutoasă, modificări osoase, cardiomiopatie și tulburări de conducere atrioventriculare, calcinoza vasculară.

Diagnostic. Diagnosticul este sugerat de apariția litiizei la o vârstă tânără, sub 6 ani, de prezența calcificărilor renale și de creșterea eliminării urinare a oxalaților peste nivelul normal de 15-30 mg/zi/1,73 m².

Tratamentul constă în eliminarea surselor de oxalați cu ajutorul dietelor hipooxalice și administrarea de piridoxină (vitamina B₆). Tiazidele (Nefrix) se dovedesc utile în formele cu absorbție intestinală crescută. Citratul de potasiu, allopurinolul și suplimentele de fosfor care reduc reabsorbția intestinală s-au dovedit salutare în unele cazuri, mai ales pentru prevenirea recidivelor litiizice. Rezultatele transplantului renal sunt nefavorabile datorită reapariției rapide a depozitelor de oxalat de calciu la nivelul grefei.

NEFROPATIA HIPOPOTASEMICĂ

Nefropatia hipopotasemică reprezintă ansamblul modificărilor funcționale și structurale renale determinate de scăderea importantă și susținută, sub 3 mEq/l, a nivelului potasiului seric.

Epidemiologie. Femeile sunt mai frecvent afectate decât bărbații (raport 1/10) datorită consumului ridicat de diuretice (tinere) și de laxative (vârstnice).

Etiologie. Nefropatia hipopotasemică este determinată de scăderea cronică a nivelului potasiului seric. Deși între nivelul potasemiei și prezența modificărilor renale nu este o strânsă legătură, unele modificări (alcaloza) apar numai în cazul hipopotasemiilor severe (< 2 mEq/l). Durata minimă a hipopotasemiei pentru apariția afecțiunii, sugerată de unele studii este de 6 luni (0,5-16 ani, media 6,5 ani). Principalele cauze de nefropatie hipopotasemică sunt abuzul de laxative și diuretice, sindroamele de malabsorbție, anorexia nervosa.

Anatomie patologică. Leziunile sunt localizate la nivelul tubilor și interstițiului realizând aspectul de nefropatie tubulointerstițială abacteriană. Inițial este afectat tubul contort proximal, ulterior leziunile fiind prezente și la nivelul tubului contort distal. Modificările nu sunt patognomonice. Epiteliul tubular prezintă vacuolizări, iar în interstițiu se observă fibroză. La examenul microscopic electronic se constată că vacuolele sunt formate din cisterne dilatate ale reticulului endoplasmatic și din invaginații bazale.

Patogenie. Mecanismul prin care hipopotasemia generează modificările tubulare nu este cunoscut. În formele moderate, leziunile tubulare proximale produc inițial acidoză tubulară proximală de tip II. Modificările tubulare distale apar tardiv și afectează capacitatea rinichiului de a genera și menține un gradient osmolar normal la nivelul medulei și de a concentra urina. Hipopotasemiile secundare abuzului de diuretice tiazidice asociază tulburări de diluare a urinei. În cazul hipopotasemiilor severe se înregistrează alcaloză hiponatremică hipocloremică determinată de migrarea H^+ în celule, creșterea reabsorbției de bicarbonat și a amoniogenezei. Ulterior, datorită progresiunii leziunilor tubulare, alcaloza este înlocuită de acidoza tubulară hipopotasemică normocloremică. De subliniat că tabloul diselectrolitemic reunește modificările secundare acțiunii agentului etiologic (diuretice, diaree etc.) și acelea determinate de insuficiența tubulară. Scăderea fluxului plasmatic renal și apariția leziunilor glomerulare reduc rata filtrării glomerulare și conduc la creșterea retenției azotate.

Clinic. Nefropatia hipopotasemică se întâlnește mai ales la femei care utilizează cronic diuretice sau purgative. După o perioadă de poliurie, nicturie, polidipsie, determinate de pierderea capacității rinichiului de a concentra urina, urmează scăderea progresivă a diurezei provocată de reducerea fluxului plasmatic renal și a filtrării glomerulare. Scăderea progresivă a diurezei poate duce în mod greșit la creșterea consumului de diuretice și la apariția edemelor. HTA este rar semnalată, deși nivelul reninei și al aldosteronului este ridicat. Probabil pierderea urinară cronică de Na previne apariția HTA.

Explorări de laborator. K seric este scăzut, sub 3,5 mEq/l, bicarbonatul seric crește peste 30 mEq/l realizând aspectul de alcaloză metabolică hipopotasemică. Nivelul reninei și al aldosteronului este ridicat. Sumarul de urină nu arată modificări semnificative.

Tratament. Hipopotasemia trebuie corectată cu prudență, având în vedere posibilitatea reînțoarcerii extracelulare a unei părți din potasiul migrat intracelular. În cazul hipopotasemiilor severe ($K < 2,5$ mEq/l) corectarea trebuie făcută imediat cu doze variabile de ClK în perfuzie i. v., între 40-100 mEq/zi în prima zi (nu mai mult de 10 mEq/oră) sau oral 2-4 g/zi, după care dozele se modifică în raport cu datele ionogramei. Este obligatorie oprirea consumului de diuretice și a laxativelor și tratarea tuturor acelor condiții care pot conduce la hipopotasemie.

NEFROPATIA HIPERCALCEMICĂ

Definiție. Nefropatia hipercalcemică reprezintă ansamblul modificărilor renale funcționale și structurale determinate de creșterea persistentă a nivelului calciului plasmatic. Principalele cauze ale hipercalcemiei sunt sintetizate în tabelul XVIII.

TABELUL XVIII

Cauzele hipercalcemiei

Hiperparatiroidism

- primar (adenom sau carcinom paratiroidian MEN)
- secundar
 - renal (insuficiență renală; transplant)
 - tratament cu litiu

Aport crescut de calciu

- sindrom lapte - alcaline

Activitate crescută a vitaminei D

- administrare excesivă
- granulomatoze
 - fungice
 - tuberculoză
 - lepră
 - sarcoidoză
 - silicoză

- idiopatică

Creșterea metabolismului osos

- osteoporoza rapid progresivă a copilului
- tireotxicoza
- boala Paget

Tumori maligne

- paraneoplazie
 - neoplasmul pulmonar: carcinom scuamos
 - neoplasmul renal: tumora Gravitz
 - neoplasm pancreatic
 - neoplasm ovar
 - neoplasm hepatic
- metastaze
- mielomul multiplu
- limfoame
- leucemii

Alte cauze

- hipercalcemia hipocalciurică familială
- periostita sistemică
- medicamentoase
 - diuretice
 - xantinele
 - hipervitaminaza A
 - estrogeni
- endocrinene
 - hipotiroidism
 - boala Addison
 - feocromocitomul
- imobilizare

Hipercalcemia cronică produce modificări funcționale și structurale la nivelul rinichiului. Principalele modificări *funcționale* determinate de hipercalcemie sunt: scăderea filtratului glomerular secundar vasoconstricției arte-

riolare precapilare glomerulare și reducerii volumului circulant datorită pierderilor digestive prin vărsături și contracției volumului circulant în urma defectului de concentrare tubular rezistent la vasopresină; scăderea coeficientului de ultrafiltrare glomerulară datorită contracției celulelor mesangiale și secundar a capilarelor glomerulare. Aceste modificări generează proteinurie prin alterarea permeabilității capilare și creșterea nivelului ureei și a creatininei.

Nefrocalcinoza este cea mai importantă modificare *organică* a hipercalemiei. Calciul se depune inițial în medulară, în jurul tubilor distal și colector, și ulterior în jurul tubului proximal și în interstițiu. Prezența calciului în interstițiu atrage mononucleare și provoacă leziuni necrotice tubulare.

Tablou clinic. Hipercalemia se caracterizează prin manifestări clinice extrarenale și renale. Principalele manifestări extrarenale sunt: tulburările neurologice (depresie, stupor, comă), musculare (oboseală, astenie), cardiace (aritmii, hipertensiune arterială), digestive (greață, vărsături, constipație, ulcer, pancreatită) etc. Cele mai importante manifestări renale constau în poliurie, polidipsie la care se adaugă și acelea provocate de litiaza renală sau nefrocalcinoză.

Diagnosticul se stabilește pe baza apariției modificărilor renale (poliurie, litiaza renală, nefrocalcinoză) la un pacient cu hipercalemie susținută (calciu plasmatic >10 mEq/l) în condițiile unei boli sau circumstanțe care să determine creșterea calcemiei. În formele avansate de nefrocalcinoză, depunerile de calciu din rinichi pot fi diagnosticate prin metode imagistice (radiografie, ecografie).

Tratamentul se adresează bolii de bază, corectării hipercalemiei și a dezordinilor hidroelectrolitice și acidobazice asociate. Tratamentul bolii de bază este specific acesteia și asigură în unele cazuri reducerea nivelului calcemiei. Astfel se recomandă paratiroidectomia cazurilor cu hiperparatiroidism, chimioterapie antineoplazică în cancere și hemopatii maligne, oprirea medicației prohipercalcemice și mobilizarea cât mai precoce a pacienților imobilizați. Bifosfonații (alendronat, pamidronat, clodronat) sunt analogi de pirofosfat, cu afinitate sporită pentru hidroxiapatită capabili să reducă nivelul calcemiei prin inhibiția osteoclastelor. Calcitonina reduce nivelul hipercalemiei prin inhibiția osteoclastelor. Efectul este rapid dar de scurtă durată. Mithramycina (Plicamycina) blochează activitatea osteoclastelor prin inhibiția ARN-ului. Efectul hipocalcemic apare imediat după administrarea i. v., dar toxicitatea ridicată a limitat administrarea acesteia.

Pacienții cu niveluri ridicate ale calcemiei necesită măsuri imediate de corectare a hipercalemiei. Primele măsuri constau în hidratarea energetică a pacientului cu perfuzii de NaCl 0,9%, 2-3 l/zi pentru a asigura o diureză sporită salină. Se administrează concomitent diuretice de ansă (furosemid) care blochează reabsorbția Ca la nivelul ansei ascendente Henle. Asocierea glucocorticosteroizilor (metilprednisolon, hemisuccinat de hidrocortizon) este îndeosebi recomandată în hipercalemiile secundare neoplaziilor, hemopatiilor

maligne și tulburărilor vitaminei D. Pentru cazurile grave hemodializa sau dializa peritoneală cu dializat lipsit de calciu poate corecta rapid hipercalcemia.

NEFROPATIA BALCANICĂ

Nefropatia balcanică (NB) este o boală renală cronică tubulointerstițială cu distribuție geografică limitată la bazinul Dunării și ai afluenților ei din Banat, la convergența teritoriilor României, Bulgariei și Iugoslaviei. Depistată în 1950, NB a rămas cantonată la teritoriul semnalat inițial.

Epidemiologia NB este caracteristică. Sunt interesate preponderent zonele rurale. Boala are caracter familial, bărbații și femeile fiind egal afectate, fără deosebire de nivel socioeconomic sau grad de igienă. Debutul clinic al bolii este după 40 de ani. Locuitorii care părăsesc zona imediat în copilărie nu fac boala, în timp ce rezidenții noi veniți dezvoltă boala după o perioadă de ședere de minimum 15 ani. Zonele afectate alternează cu zone indemne, iar în cadrul aceleiași comunități rurale sunt grupuri de familii bolnave alături de familii sănătoase.

Etiologia bolii nu este cunoscută. Factorul ereditar este controversat. Studii cromozomiale sugerează transmiterea poligenică a fenotipului NB, fapt contestat de către unii autori. Studii epidemiologice și toxicologice au identificat diverși factori toxici regionali potențial implicați în patogeneza bolii. Dintre aceștia cei mai bine cunoscuți sunt: metalele grele (uraniul, plumbul, cadmiul, silicații), micotoxinele și acidul aristolochic. Ochratoxina A este o micotoxină nefrotoxică identificată cu o frecvență semnificativ mai mare la bolnavii cu NB față de martori. Modificările cromozomiale induse experimental de Ochratoxina A sunt asemănătoare numeric și structural aceluia identificate în limfocitele bolnavilor cu NB și probabil joacă un rol important în patogeneza tumorilor maligne ale tractului urinar la bolnavii cu NB. Rolul acidului aristolochic, alcaloid nefrotoxic extras din *Aristolochia*, este controversat în NB.

Anatomie patologică. Rinichii sunt mici, atrofici, scleroși, în greutate de 40-60 g. Fibroza interstițială, distrofia și atrofia tubulară sunt severe, în contrast cu infiltratul inflamator sărac, prezent în 35% din cazuri. Glomerulii localizați subcapsular sunt hialinizați în 80% din cazuri. Leziunile vasculare se întâlnesc în 80% din cazuri și constau în hialinoză. Examenul microscopic în imunofluorescență arată prezența în 30% din cazuri a IgM și C3. IgG sunt rar semnalate. În 15% din cazuri C3 este prezent de-a lungul MBT. Examenul microscopoelectronic a relevat afectarea frecventă a tubului proximal cu îngroșarea MBT, desprinderea laminei densa și îngroșarea joncțiunilor intercelulare. La nivelul glomerulului și arterelor s-au constatat îngroșări și torsionări ale MBG și, respectiv, ale laminei elastice interne.

Carcinomul renal cu celule tranziționale se întâlnește în 1/3 din cazuri. Sunt prezente tumori multiple, bilaterale.

Clinic boala debutează insidios, după vârsta de 40 de ani. Primele modificări detectabile sunt proteinuria reprezentată în principal de beta-2-microglobulina, alfa-1-microglobulina, muramidaza și lanțuri ușoare ale Ig. Bolnavii pierd progresiv capacitatea de concentrare și acidifiere a urinei, poliuria, polidipsia și nicturia fiind printre cele mai frecvente manifestări clinice ale bolii în stadiile inițiale. Glicozuria, uricozuria, aminoaciduria pot apărea ulterior. Frapează absența edemelor, a HTA și a complicațiilor cardiovasculare datorită faptului că NB face parte din categoria NTIC cu pierderi urinare de sare. Lipsesc manifestările extrarenale ale NTIC.

Explorări de laborator. Sedimentul urinar este sărac. Sunt prezente câteva hematii, leucocite și cilindrii hialini. Examenul ecografic relevă rinichi mici, neomogeni cu limita dintre corticală și medulară ștersă.

Diagnosticul se stabilește pe baza datelor clinice și biologice care demonstrează prezența pacientului cel puțin 10-15 ani în zona endemică urmată de pierderea progresivă a funcției renale în condițiile în care sedimentul urinar, uroculturile etc. nu sunt modificate.

Tratament. Nu există un tratament specific. Singura măsură profilactică eficace este părăsirea zonei cât mai devreme. Bolnavii cu IRC necesită terapie substitutivă renală sau transplant renal. Nu s-a semnalat recidiva bolii pe grefta renală.

NEFROPATIA CRONICĂ OBSTRUCTIVĂ

Nefropatia cronică obstructivă (NCO) este o cauză frecventă a NTIC și de IRC, mai ales la copii. NCO furnizează 25% din totalul IRC și este semnalată în 4% din totalul necropsiilor. Frecvența NCO este ridicată la copii și vârstnici datorită prezenței anomaliilor congenitale ale tractului urinar la copii și a bolilor prostatei la vârstnici. Termenul de NCO este mai potrivit decât acela de hidronefroză întrucât NCO poate evolua și fără dilatarea pelvisului renal sub forma NCO nondilatatorii.

Epidemiologie. Frecvența NCO este ridicată, incidența necroptică fiind de 3,8%. Frecvența NCO în raport cu vârsta se distribuie bimodal cu vârfurile la 6 și 60 de ani. Sexul masculin este mai frecvent afectat atât la tineri (anomaliile congenitale ale tractului urinar), cât și la vârstnici (hiperplazia și carcinomul de prostată).

Etiologie. Etiologia NCO este variată. Cauzele diferă în raport cu vârsta și sexul bolnavilor. La copii și tineri predomină obstrucțiile ureteropelvine congenitale, dintre care cele mai frecvente sunt valva uretrală posterioară, ureterocelul și mielomeningocelul. Majoritatea cazurilor sunt băieți sub vârsta de 5 ani. Celelalte cauze se întâlnesc mai frecvent la fete (tabelul XIX).

TABELUL XIX

Cauzele nefropatiei cronice obstructive

1. Intrinseci

- obstacole intraluminale
 - calculi
 - stricturi
 - ureterocel
 - cheaguri
 - papilă fragmentată
 - cristale de acid uric
- obstacole intramurale
 - congenitale
 - anomalii de jonctiune ureteropelvică
 - anomalii de jonctiune ureterovezicală
 - disectazie de col vezical
 - câștigate
- ureter: stricturi posttraumatice, -chirurgicale
inflamații cronice
tumori
- vezica urinară: neurogenică (diabet zaharat)
tumori
- uretră: stricturi posttraumatice, iatrogene, infecțioase
tumori

2. Extrinseci

- jonctiunea pelviureterală: pensă vasculară, bride
 - ureter: bride, cicatrice, fibroză retroperitoneală, tumori, sarcină
 - uretră: adenom periuretral
-

Anatomie patologică. Modificările sunt inegal distribuite la nivelul rinichiului. Hidronefroza este mai frecvent prezentă unilateral (70-80%), în timp ce atrofia și cicatricile sunt de regulă localizate la cei doi poli renali. Cicatricile focale sugerează existența refluxului intrarenal, iar necroza papilară prezența infecțiilor.

Studiile microscopice relevă atrofia epitelului tubular, reducerea mitocondriilor și a interdigitațiilor basolaterale celulare. Pe alocuri se observă celule incomplet regenerate, sărace în organite, bogate în ribozomi liberi și filamente, cu nucleolul voluminos. Raportul dintre capilare și tubi este modificat datorită interpernerii unor celule asemănătoare fibroblastilor și a creșterii distanței dintre tubi și capilare. Cu timpul capilarele peritubulare devin neregulate, endoteliul se îngroașă și pierde caracterul fenestrat.

Examenul ultramicroscopic demonstrează modificările profunde ale epitelului tubular. Reducerea numărului de organite este asociată alterării structurii ultrafine cu ștergerea faldurilor laterobazale și implicit reducerea suprafeței de reabsorbție. Pe măsură ce atrofia avansează, numărul faldurilor scade astfel încât suprafața de reabsorbție diminuează cu 50% în atrofiile medii și cu 75% în atrofiile severe. Totodată numărul mitocondriilor scade cu 50%

și, respectiv, 90%. Datorită acestor modificări apar disfuncții ale pompei $\text{Na}^+ - \text{K}^+$ ATP implicată în reabsorbția proximală a Na^+ , Cl^- , H_2O și bicarbonatului și în secreția activă de protoni. Modificări ultrastructurale asemănătoare, cu efecte identice în ceea ce privește reabsorbția Na^+ , Cl^- și H_2O , s-au constatat și la nivelul ansei ascendente groase Henle și a tubului contort distal.

Patogenie. Răsunetul renal al obstrucției variază în timp și este dependent de mai mulți factori: mod de instalare acut sau cronic, sediul înalt sau jos, uni- sau bilateral, severitate, durată, stări comorbide asociate (infecții, NAP etc.). Astfel, în NCO fluxul plasmatic renal (FPR) evoluează bifazic. Inițial FPR crește, după care scade progresiv. FPR crește pasager datorită reflexelor miogene locale și secreției de PGE2. Fluxul sanguin este distribuit preferențial spre corticala internă și medulară, acolo unde nivelul PGE2 este ridicat. Ulterior, FPR scade: după 48 de ore la 30-50%, iar după 5 săptămâni la 10% față de valorile inițiale. Scăderea FPR este rezultatul vasoconstricției renale mediate de tromboplastina A2 (TBA2) și de angiotensină (ANG).

Rata filtrării glomerulare (RFG) este scăzută atât în obstrucția acută cât și în obstrucția cronică, uni- sau bilaterală. Scăderea este determinată de creșterea presiunii intratubulare și de reducerea presiunii hidrostatice intracapilare, ambele diminuând remarcabil presiunea efectivă de filtrare glomerulară. Presiunea hidrostatică intraglomerulară scade datorită reducerii fluxului plasmatic renal, a constricției arteriolei aferente și a relaxării arteriolei eferente. RFG per nefron este semnificativ mai mică decât RFG a întregului rinichi datorită heterogenității funcționale a nefronilor din corticală și medulară. În perioada postobstructivă RFG scade datorită reducerii presiunii hidrostatice intraglomerulare. Se apreciază că intervalul maxim de recuperare post-obstructivă a RFG este de 2 luni și că performanțele sunt mai bune în cazul obstrucțiilor cu durată scurtă: 53% după 7 zile și 19% după 28 de zile de la debutul obstrucției. Normalizarea RFG nu înseamnă dispariția leziunilor renale, întrucât RFG poate fi menținută în limite normale cu prețul creșterii filtrării glomerulare în anumite teritorii renale, mecanism util pe termen scurt, dar care pe termen lung suprasolicită nefronii și în final conduce la nefroangioscleroză glomerulară.

În obstrucțiile cronice bilaterale s-a observat creșterea retenției de Na și apă datorită scăderii RFG și a ofertei distale de Na în urma creșterii reabsorbției proximale. În perioada postobstructivă eliminarea Na și a apei nu se modifică semnificativ în cazul obstrucțiilor acute sau unilaterale și crește în mod remarcabil în obstrucțiile cronice bilaterale. Pierderile sunt provocate de scăderea reabsorbției proximale și distale de Na. Mărimea pierderilor corelează cu nivelul Na retenționat anterior și întrucât pierderile continuă și după normalizarea volumului plasmatic se presupune coparticiparea unor anomalii tubulare, a peptidului natriuretic atrial etc. Eliminarea K este scăzută atât în faza obstructivă cât și în faza postobstructivă.

Eliminarea K scade în perioada postobstructivă datorită RFG redusă, diminuării secreției distale de K dependentă de voltaj și afectării preponderente a nefronilor juxtamedulari cu capacitate crescută de excreție a K. Concomitent scade și secreția H⁺. Scăderea secreției de K⁺ și H⁺ este consecința reducerii voltajului tubular electronegativ de către excesul de Na nereabsorbit proximal. În perioada postobstructivă capacitatea de concentrare a urinei și de reabsorbție a apei libere este grav afectată. Scăderea reabsorbției apei libere este rezultatul afectării preponderente a nefronilor juxtamedulari, diminuării reabsorbției de sodiu la nivelul ansei ascendente groase a lui Henle, spălării gradientului medular și creșterii rezistenței față de acțiunea ADH.

Modificările renale sunt consecința creșterii *presiunii hidrostatice* intratubulare și a *ischemiei*. Deoarece capsula renală este rigidă, creșterea presiunii hidrostatice intratubulare comprimă și reduce progresiv parenchimul renal până la o simplă lamă subcapsulară. În aceleași condiții, pensarea arterelor provoacă ischemie și atrofii parcelare. Cavitățile pielocaliceale cresc neuniform, în funcție de cauza, sediul, durata și gravitatea obstrucției. Între gravitatea obstrucției și gradul dilatației pielocaliceale nu există o strânsă corelație. De exemplu, cavitățile nu sunt semnificativ dilatate în următoarele circumstanțe: obstrucție incompletă sau intermitentă, drenaj venos și limfatic eficient, RFG scăzută.

Microscopic se constată că tubul colector și distal este dilatat și are epiteliul turtit. Ansa lui Henle prezintă epiteliul vacuolizat și tumefieri mitocondriale, iar tubul contort proximal are lumenul colabat și vacuolizări epiteliale. În interstițiu se remarcă fibroză, monocite, fibroblaști și eritrocite extravazate. Monocitele sunt implicate în sinteza PGE₂ și a TBA₂ și majoritatea se găsesc localizate în medulară.

Tablou clinic. Manifestările clinice ale NCO diferă în raport cu sediul, gravitatea, durata, intermitența și bilateralitatea obstrucției. Obstrucțiile severe, înalte, bilaterale și vechi sunt clinic zgomotoase și au un prognostic mai prost față de obstrucțiile incomplete, joase, unilaterale, constituite progresiv. Durerea este provocată de distensia cavității pielocaliceale și este agravată de diuretice sau de micțiune, ca în nefropatia de reflux.

Durerile lipsesc în obstrucțiile cronice sau incomplete și sunt intermitente în obstrucțiile incomplete. Obstrucțiile joase și cronice evoluează frecvent asimptomatic o lungă perioadă de timp.

Tulburările de micțiune sugerează obstrucții joase. Ezitarea micțională, disuria, descreșterea forței și a dimensiunilor jetului urinar, urinatul în doi timpi, retenția acută de urină sunt prezente în obstacolele inferioare.

Diureza scade brusc în obstrucțiile acute și recente, fluctuează în obstrucțiile intermitente și crește în perioada postobstructivă. Anuria sugerează o obstrucție bilaterală completă. Poliuria este prezentă în perioada de recuperare după îndepărtarea obstrucției și este determinată de insuficiența tubulară. Pierderile de Na⁺ și de apă conduc la hipotensiune ortostatică. Obstrucțiile parțiale produc mai frecvent poliurie, oliguria sau anuria fiind excepțională. Enurezisul este prezent la bolnavii cu adenom periuretral.

HTA este determinată de creșterea reninei și/sau de retenția de sodiu. În obstrucțiile acute unilaterale HTA este frecventă și în principal hiperreninemică. Nivelul reninei în vena renală este crescut în modelele experimentale de hidronefroză acută prin ocluzia unilaterală a ureterului. În obstrucțiile cronice și bilaterale HTA este inițial frecventă și hipervolemică datorită retenției de sodiu și apă și devine rară în faza poliurică datorită pierderilor de sodiu și apă.

Febra sugerează prezența infecției. Infecțiile urinare repetate sunt favorizate de factori obstructivi și conduc la apariția pielonefritei xantogranulomatoase. Infecțiile cu anaerobi sau germeni formatori de gaze produc emfizemul renal, complicație rară, dar severă, care din punct de vedere al locului unde s-au acumulat gazele se prezintă sub două forme: pielita emfizematoasă (gaze în cavități) și pielonefrita emfizematoasă (gaze în parenchimul renal).

Rinichiul unilateral palpabil se întâlnește în obstrucțiile unilaterale înalte. În obstrucțiile joase ambii rinichi și vezica urinară sunt palpabile.

Explorări de laborator. Modificările de laborator sunt determinate de boala de bază, de afectarea glomerulară (insuficiență renală acută sau cronică postrenală) și de insuficiența tubulară. Policitemia este semnalată în unele cazuri, mai ales cu obstrucție unilaterală înaltă și este determinată de creșterea eritropoetinei. VSH și fibrinogenul sunt crescute în raport cu boala de bază și prezența infecțiilor.

Întrucât tipul și gravitatea insuficienței tubulare variază în timp este necesară monitorizarea ionogramei și a gazelor sanguine. În stadiul inițial obstructiv este prezentă acidoza hipercloremică hiperpotasemică, urina fiind alcalină și hipostenurică (densitate 1001-1007). În stadiul poliuric postobstructiv se constată hiponatremie, hipopotasemie, iar urina devine isostenurică (1010).

Hematuria sugerează prezența calculilor, tumorii sau afectarea papilei. Leucocituria asociată bacteriuriei demonstrează prezența pielonefritei. Bacteriuria izolată este sugestivă stazei urinare.

Explorările imagistice identifică obstacolul, evaluează răsunetul renal, monitorizează evoluția și răspunsul terapeutic. Este stabilită natura, sediul, întinderea și severitatea obstacolului, precum și amploarea modificărilor vezico-uretero-pielocaliceale exprimate în grade de dilatație ureterală, de hidronefroză și de pierdere a parenchimului renal. *Algoritmul* de investigație debutează cu radiografia renală pe gol, ecografia în timp real și Doppler și este urmată de urografie și CT. În obstrucțiile unilaterale joase este necesară pielografia ascendentă.

Radiografia renală pe gol, cu pacienții bine pregătiți în acest scop, evidențiază dimensiunile, forma, conturul rinichilor și prezența calculilor radioopaci în proporție de 90% din totalul calculilor renali.

Urografia decelează diminuarea filtrării substanței radioopace ca urmare a prezenței obstacolului, opacifierea tardivă a rinichiului afectat,

dilatația cavitațiilor și prezența obstacolului. Calciii radiotransparenți sunt evidențiați ca defecte de umplere.

Ecografia are o sensibilitate și specificitate dependentă de operator și de etiologia obstrucției. Litiaza și dilatațiile pielocaliceale și ureterale sunt diagnosticate cu randament superior altor modificări renale. Ecografia este în mod deosebit utilă bolnavilor cu insuficiență renală, la care celelalte mijloace de diagnostic imagistic dau rezultate neconcludente.

Tomografia computerizată evidențiază cu acuratețe dilatațiile pielocaliceale. Procesele înlocuitoare de spațiu, lichidiene sau solide și masele retroperitoneale sunt mai bine vizualizate cu ajutorul substanței de contrast.

Prezența insuficienței renale modifică succesiunea investigațiilor. Radiografia abdominală pe gol este urmată de ecografie și TC. Diagnosticul este corect stabilit în 84% din cazuri. Explorările cu agenți iodați (UIV, TC cu substanță de contrast) în condițiile IRC sunt neconcludente și generează accidente. Cu toate acestea imaginile tardive ale UIV practicate după injectarea rapidă a unor cantități crescute de agenți iodați poate furniza informații utile privind mărimea și forma rinichilor, precum și prezența dilatațiilor caliceale.

Diagnostic. Diagnosticul este stabilit pe date clinice sugestive obstrucției aparatului renoexcretor și probe imagistice care confirmă prezența obstacolului și consecințele acestuia.

Tratament. Tratamentul se adresează cauzei, efectelor și complicațiilor obstrucției. Spitalizarea bolnavilor este obligatorie. Tratamentul etiologic vizează înlăturarea noninvazivă sau invazivă a obstacolului. Obstacolele severe sau bilaterale trebuie imediat înlăturate cu dializă premergătoare în cazurile grave. Îndepărtarea radicală a obstacolului se realizează pe cale chirurgicală clasică sau endoscopic pentru cazurile care nu pot fi operate. Cazurile grave sau la care obstacolul nu poate fi înlăturat sunt drenate temporar sau permanent prin nefrostomă, ureterostome sau cateterizare suprapubiană sau uretrală. În cazul obstacolelor produse de neoplasme, limfoame, fibroză etc. obstrucția este îndepărtată parțial sau total cu ajutorul chimioterapiei antitumorale sau iradiere.

Tratamentul antiinfecțios trebuie să fie prompt, viguros și în special adresat germenilor gram negativi. Sunt alese antibiotice care sunt concentrate bine urinar și lipsite de nefrotoxicitate: cefalosporine din generația a treia (ceftriaxone, ceftazidime, cefazolin), fluorochinolonele (ciprofloxacina, norfloxacina, ofloxacina), peniciline semisintetice cu spectru larg de acțiune (amoxicilinclavulamat, ampicilinsulbactam, carbenicilina) sau co-trimoxazolul.

Diselectrolitemiile sunt corectate conform ionogramei. În stadiile obstrucitive inițiale acidoza hiperpotasemică hipercloremică este tratată cu soluții de bicarbonat de Na 0,7% și glucoză 5-10% tamponate cu insulină. IRA cu hiperpotasemie severă ($> 6,5$ mEq/l) necesită dializă. În stadiul postobstrucțiv poliuric deficitul de Na, K, Ca și de bicarbonat este corectat cu soluții de clorură de sodiu hipertona 5%, clorură de potasiu, calciu și bicarbonat.

Durerea este tratată cu antispastice: no-spa, pafen.

BIBLIOGRAFIE SELECTIVĂ

- CRONIN R. E., HENRICH W.L. - Toxic nephropathies, capit. 34, p. 1563-1596, In: The Kidney, sixth edition, edited by Brenner B. M., 2000, W.B. Saunders Co.
- EKNOYAN G. - Acute hypersensitivity interstitial nephritis. In: Current therapy in nephrology and hypertension, Fourth Edition, p. 94-98, Editat de Glassock R. J., Editura Mosby, 1998.
- KELLY C.J., NEILSON E.G. - Tubulointerstitial diseases, capit. 32, p. 1509-1536, In: The Kidney, sixth edition, edited by Brenner B. M., 2000, W.B. Saunders Co.
- MICHEL M. D., KELLY C. J. - Acute interstitial nephritis. *J. Am. Soc. Nephrol.* 9:505-515, 1998.
- RASTEGAR A., KASHGARIAN M. - The clinical spectrum of tubulointerstitial nephritis. *Kidney Int.*, 54:313-327, 1998.

CAPITOLUL V

INFECȚIILE TRACTULUI URINAR

Prof. Dr. ION I. COSTICĂ, Dr. DORIN IONESCU, Dr. AURELIAN PLEȘEA

Date generale	201	Cistita acută complicată ...	221
Definiții	202	Cistitele acute recurente ...	222
Cadrul nosologic general	203	Cistitele cronice infecțioase nespecifice	223
Clasificarea ITU	205	Infecțiile urinare înalte	223
Etiologia generală a ITU	206	Pielonefrita acută necompliată	224
Patogenia generală a ITU	207	Pielonefrita acută complicată	229
Diagnosticul general al ITU	210	Pielonefrita acută recurentă	232
Diagnosticul clinic	210	Pielonefrita cronică	232
Diagnosticul de laborator	211	Forme etiopatogenice particulare și complicații majore ale infecțiilor urinare ..	233
Alte investigații paraclinice	212	ITU de cateter	233
Principiile generale și posibilitățile actuale ale terapiei și prevenției ITU ...	214	Pielonefrita cu Candida ...	233
Principalele entități și forme clinice ale ITU	217	Pielonefrita emfizematoasă (PNA cu anaerobi).....	234
Infecțiile urinare asimptomatice - bacteriuriile asimptomatice	217	Pielonefrita din leptospiroză	235
Bacteriuria asimptomatică necompliată	217	Pielonefrita acută și necroza papilară renală	237
Bacteriuria asimptomatică complicată	218	Abcesele renale și perirenale	237
Infecțiile urinare simptomatice	218	Pionefroza	239
Cistita acută necompliată la femei	219	Urosepsis (septicemia de cauză urinară)	240
Cistita acută necompliată la bărbați	221	Bibliografie selectivă	241

I. DATE GENERALE

Infecțiile tractului urinar (ITU) se numără printre cele mai frecvente boli umane cu etiologie infecțioasă. Apariția lor frecventă la persoane cu tract urinar normal (structural și funcțional) aduce argumente pentru importanța virulenței agenților infecțioși în patogenia bolii.

Datorită continuității anatomice a tractului urinar, infecția se poate răspândi la oricare dintre segmentele acestuia și mai rar la structurile perirenale. În timp ce patogenia infecțiilor urinare este relativ aceeași pentru toate segmentele tractului urinar, manifestările clinice, diagnosticul, tratamentul, complicațiile și prognosticul variază în funcție de sediul infecției (joasă, înaltă, perirenală) și de prezența anomaliilor structurale și/sau funcționale urinare (infecții urinare necomplicate/complicate).

Epidemiologic ITU pot fi clasificate ca *infecții nosocomiale*, asociate, de regulă, cu instrumentarea aparatului urinar sau/și prezența cateterelor urinare și *infecții dobândite în comunitate*. În fiecare grupă infecția urinară poate fi *simptomatică* sau *asimptomatică*. Infecțiile urinare simptomatice acute nelegate de instrumentarea și cateterizarea tractului urinar interesează cel mai frecvent femeile tinere și sunt rareori întâlnite la bărbații sub 50 de ani. Majoritatea cercetărilor epidemiologice ajung la concluzia că infecțiile urinare afectează 1-3% din fetițele de vârstă școlară, apoi înregistrează o creștere marcată la adolescenți și după începerea activității sexuale. Infecțiile asimptomatice se constituie în paralel cu cele simptomatice, prevalența lor la femei crește cu ~1% pentru fiecare decadă de viață și rămâne foarte joasă (asemănător celor simptomatice) pentru bărbații sub 50 de ani. Prevalența diferită dependentă de sex tinde să dispară la vârste înaintate, explicabilă prin obstrucția subvezicală generată de patologia prostatei. Multe studii evidențiază prevalența mare (40-50%) la vârstnici, independent de sexul pacienților.

ITU beneficiază în prezent de o bună cunoaștere a virulenței agenților patogeni, dar este incomplet cunoscut rolul factorilor dependenți de gazdă. Importanța colonizării periuretrale este bine argumentată în ITU la femei, în timp ce rolul colonizării prepuțiale și efectul benefic al circumciziei nu sunt unanim acceptate.

ITU simptomatică sau asimptomatică tinde să rămână localizată și autolimitată în timp. Ocazional, în boala de reflux vezico-ureteral, bacteriile pot ascensiona din vezica urinară invadând pelvisul renal și pot ajunge în parenchimul renal cu apariția pielonefritei acute ascendente. Mecanismul ascendent este insuficient cunoscut. În situația particulară a gravidei, ascensiunea germenilor și apariția pielonefritei acute sunt favorizate de alterarea motilității tractului urinar, indusă hormonal și eventual prin modificări ale compoziției urinei.

Cu excepția primilor ani de viață, constituirea pielonefritei cronice se corelează în principal cu prezența factorilor favorizanți locali și nu cu infecții urinare înalte, chiar recurente. Cercetările efectuate și cunoștințele acumulate în ultimele decade au identificat ITU ca o principală cauză a septicemiilor cu gram negativi, denumite „urosepsis”.

II. DEFINIȚII

Infecția urinară se definește ca starea patologică produsă de agenți infecțioși (de regulă bacterii) stabiliți și multiplicați în urină. Recunoașterea

(respectiv diagnosticul) ITU necesită demonstrarea *bacteriuriei*. Strict microbiologic ITU poate fi afirmată prin evidențierea prezenței germeilor în uretră, vezica urinară, rinichi sau prostată. Excepțiile de la cerința demonstrării bacteriuriei sunt reprezentate de abcesele renale și perirenale, pioniștii obstruatați și prostatitele bacteriene.

Simpla descoperire a prezenței bacteriilor în urină nu are semnificație obligatorie de ITU. Există posibilitatea contaminării urinei cu floră microbiană normal prezentă în uretra anterioară sau în zona periuretrală. Posibilitatea practică a diferențierii bacteriuriei de contaminarea urinei a apărut după introducerea (în anii '60) a uroculturilor cantitative și definirea conceptului de bacteriurie semnificativă.

Inițial, *bacteriuria semnificativă* a fost definită prin prezența în două uroculturi cantitative, succesive, a peste 100 000 CFU/ml (unități formatoare de colonii) sau bacterii/ml. Bacteriuria semnificativă permite afirmarea infecției urinare cu o probabilitate de 95%. La femei cu infecții produse de coliformi ea are o specificitate de 99%. Acuratețea informației diagnostice a bacteriuriei semnificative este amplificată de evidențierea leucocituriei >10 leucocite/mm³ de urină necentrifugată.

După mai puțin de 10 ani de la introducerea conceptului de bacteriurie semnificativă s-a nuanțat cadrul nosologic în funcție de: simptomatologia ITU, speciile bacteriene, sexul pacientului, modalitatea de prelevare a urinei, tratamentele anterioare. A apărut noțiunea *bacteriuriei semnificative cu mai puțin de 10⁵ CFU/ml* (low count bacteriuria) având ca prototip ITU la femeia tânără unde 10²-10⁴ CFU coliformi/ml asociată leucocituriei este considerată bacteriurie semnificativă. Bacteriuria semnificativă cu mai puțin de 10⁵ CFU/ml este acceptată în infecția urinară la bărbat produsă de *Staph. saprophyticus*, dacă urina este prelevată prin cateterism urinar sau puncție suprapubiană.

Urocultura cantitativă identifică, de regulă, un singur agent etiologic. Urocultura cu floră mixtă reprezintă de obicei o contaminare a probei. Există rare situații de infecții urinare cu *bacteriurie semnificativă cu floră real mixtă*, întâlnite la pacienții cu vezică neurologică, fistule vezico-colice, litiază urinară sau catetere vezical permanente. Aspectul mixt al bacteriuriei se menține și la urocultura din urina obținută prin puncție suprapubiană.

III. CADRUL NOSOLOGIC GENERAL

Bacteriuria semnificativă constituie elementul central al ITU. Infecția urinară poate fi clasificată pe baza a patru criterii majore:

- Caracterul necomplicat/complicat al infecției.
- Infecția izolată (primoinfecție) sau recurentă.
- Localizarea joasă/înaltă a infecției.
- Existența simptomatologiei clinice, simptomatice/asimptomatice.

La adult, dacă tractul urinar nu are anomalii morfo-funcționale, nu se produce de obicei o suferință renală și ITU rămâne necomplicată. Prezența obstrucției urinare, a litiazei renale sau refluxului vezico-ureteral predispun la apariția unor complicații morfofuncționale renale, la apariția abceselor perinefretice și a septicemiei (ITU complicate). ITU complicate pot fi determinate și de factori sistemici: diabetul zaharat, siclemia, nefropatia analgezică, diferite stări de imunodepresie, precum și de insuficiența renală cronică. În absența diferențierii și încadrării fiecărui caz de ITU ca infecție necomplicată/complicată este imposibilă elaborarea unei strategii terapeutice și a unui prognostic corect.

Infecția urinară unică, izolată sau repetată la intervale mari de timp, pune rareori probleme terapeutice deosebite și nu are consecințe importante. Repetarea frecventă a infecțiilor - *recurența* poate genera multiple probleme când nu este corect definită și abordată terapeutic. La baza repetatelor infecții ale urinei se află focare infecțioase renale sau cu altă localizare în aparatul urinar. În absența sterilizării terapeutice, aceste focare au o remanență îndelungată.

Reinfecția este tipul cel mai frecvent de recurență a infecției urinare (80% din total) și se definește ca bacteriurie semnificativă cu un germene diferit, constatată după 7-10 zile de la eradicarea episodului precedent. Atunci când germenele aparține aceleiași specii, mecanismul reinfecției este persistența postterapeutică a colonizării periuretrale. O nouă invazie a tractului urinar definește acest tip de recurență și o deosebeste de recădere. Deosebirea recăderii de reinfecția apărută tardiv (după 3 săptămâni de la infecția inițială) poate fi dificilă și necesită studii microbiologice aprofundate (serotipări).

Recăderea este definită ca reapariția bacteriuriei semnificative cu același agent infecțios într-o perioadă de până la 3 săptămâni de la terminarea unui tratament care sterilizase urina. Recunoașterea recăderii necesită efectuarea uroculturilor înaintea, în timpul și după 10 respectiv 21 de zile de la terminarea tratamentului sau la reapariția simptomelor. Stabilirea identității germeului cauzal se face prin metodele microbiologice convenționale și antibiogramă. Rareori sunt necesare metode deosebite de identificare și clasificare bacteriană. Recăderea indică o eradicare inițială incompletă a infecției, frecvent atribuită unor leziuni renale cicatriceale, litiazei urinare, chisturilor renale, prostatitei, nefropatiilor interstițiale sau imunodepresiei. Recăderea obligă la reevaluarea clinică și paraclinică a pacientului, inclusiv urografia intravenoasă. O situație particulară este femeia cu ITU tratată cu doză unică de medicament. Persistența florei patogene vaginale și periuretrale este cauza recurenței, fiind vorba de reinfecție și nu de recădere.

Tratamentul inefficient sau eșecul terapeutic se definește ca o situație în care antibioterapia nu a determinat eradicarea infecției inițiale sau a fost urmat de o recădere. Cauzele cele mai frecvente ale eșecului terapeutic sunt: dozele insuficiente, concentrațiile urinare prea mici (datorate suferinței renale, insuficienței de absorbție digestivă a antibioticului) sau incorecta testare a sensibilității germeilor. Apariția sușelor rezistente în timpul tratamentului sau existența unei infecții inițiale mixte sunt rareori cauze ale eșecului terapeutic.

Localizarea joasă sau înaltă a infecției a fost mult timp considerată esențială pentru prognostic. Clasic se considera că infecțiile joase sunt întotdeauna benigne, în timp ce localizările înalte pot avea urmări asupra funcției și structurii rinichilor. Diferențierea celor două tipuri de ITU se bazează pe semnele și simptomele de cistită acută, respectiv pielonefrită acută. Numeroase studii arată lipsa de specificitate a criteriilor clinice în diferențierea localizării ITU. Aproximativ 50% din femeile cu bacteriurie simptomatică considerată clinic vezicală au în realitate o infecție urinară înaltă. 15-30% din pacientele cu dureri lombare și febră au în realitate numai o infecție localizată la vezica urinară. Ca urmare au fost elaborate și verificate practic o serie de teste speciale pentru localizarea infecției. Tehnicile directe sunt invazive și puțin folosite în practica curentă. Ele sunt reprezentate de cateterismul uretral și spălătură vezicală după administrarea locală de neomicină (tehnica Fairley). Se poate adăuga cateterismul ureteral pentru diferențierea localizării înalte unilaterale. Tehnicile indirecte, neinvazive se bazează pe identificarea modificărilor renale, urinare și umorale în localizările înalte: scăderea capacității maxime de concentrare a urinei, detectarea titrului seric al anticorpilor față de agentul cauzal, evidențierea prin imunofluorescență a anticorpilor fixați pe bacteriile urinare și a anticorpilor față de glicoproteina Tamm-Horsfall, detectarea β_2 -microglobulinei, a β_2 -glicuronoxidazei și a LDH₅ urinar.

Corelarea bacteriuriei semnificative cu absența simptomatologiei clinice a dus la delimitarea unor forme particulare de ITU: bacteriuria asimptomatică și infecția urinară asimptomatică. Bacteriuria asimptomatică se definește prin prezența aceluiași germene, cu minim 10^5 CFU/ml în 2 uroculturi consecutive. Infecția urinară asimptomatică se definește prin asocierea leucocituriei ca semn al inflamației tractului urinar. Diferențierea celor două stări nu este unanim acceptată, folosindu-se cu semnificație unică denumirea de bacteriurie asimptomatică.

IV. CLASIFICAREA ITU

În prezent clasificarea cea mai folosită de clinicieni are la bază caracterul acut sau cronic al infecției și auxiliar caracterul complicat sau necomplicat, respectiv localizarea joasă sau înaltă a ITU. Mai bună, sub aspectul corelației cu terapia și prognosticul ITU, ar putea fi clasificarea care pornește de la forma asimptomatică/simptomatică a ITU, urmată de precizarea caracterului necomplicat/complicat al ei și localizarea joasă/înaltă, a diferitelor forme acute și cronice. Un exemplu de clasificare în funcție de multiplele criterii clinice, patogenice, etiologice este clasificarea din tabelul I. În toate tipurile de clasificări sunt posibile și necesare adevărate subclasificări în funcție de sex, vârstă, sarcină, caracterul recidivant etc.

Clasificarea infecțiilor tractului urinar

I. Nespecifice.

A. <i>Asimptomatice</i>		a) necomplicate	
		b) complicate	
B. <i>Simptomatice</i>		a) necomplicate	1. joase
			Cistita acută necomplicată la femei
			Cistita acută necomplicată la bărbați
			Cistita acută recurentă necomplicată
			Cistita cronică necomplicată la femei
			Cistita cronică necomplicată la bărbați
			Uretrita acută la bărbat
			Uretrita și sindromul uretral la femeie
			Prostatita acută la bărbat
			2. înalte
			Pielonefrita acută necomplicată
			Pielonefrita acută recurentă necomplicată
		b) complicate	1. joase
			Cistita acută recurentă complicată
			Cistita cronică complicată
			Malakoplakia
			Uretritele cronice
			Prostatitele cronice
			ITU de sondă/cateter
			2. înalte
			Pielonefrita acută complicată
			Pielonefrita acută recurentă complicată
			Pielonefrita cronică cu RVU
			3. forme speciale
			Pielonefrita emfizematoasă
			Pielonefrita acută cu Candida
			Pielonefrita acută din leptospiroze
			Pielonefrita acută din febrele hemoragice
			Supurațiile renale și perirenale
			Urosepsisul
II. Specifice		a) <i>Bacteriene</i>	Tuberculoza renală
			Bruceloza
		b) <i>Fungice</i>	Candida
			Actinomices
		c) <i>Parazitare</i>	Schistostomiace
			Filarioze

V. ETIOLOGIA GENERALĂ A ITU

În majoritatea formelor acute ale ITU la femei cu aparat renourinar normal (ITU necomplicate), agentul etiologic aparține grupului de bacili gram negativi aerobi originari din flora intestinală proprie: *E. coli*. Mai rar poate fi din grupul *Klebsiella spp*, *Enterobacter*, *Streptococcus* sau *Staphylococcus saprophyticus* (la femeile tinere active sexual).

Deși dominantă ca etiologie a ITU ponderea *E. coli* diferă semnificativ între diferitele tipuri de infecții urinare. Astfel se apropie de 90% în grupa bacteriuriilor asimptomatice și scade la 65% în grupa infecțiilor acute

simptomatice dobândite în comunitate și 45% în cazul infecțiilor urinare recurente sau nosocomiale. Ca regulă generală orice condiție care creează posibilitatea unei ITU complicate scade probabilitatea ca *E. coli* să fie agentul etiologic și lărgeste mult spectrul etiologic, probabil și incidența infecțiilor mixte. La bărbați *E. coli* apare mai rar ca agent etiologic (la toate vârstele) datorită colonizării prepuțiale cu *Proteus* și apariției frecvente a ITU complicate.

În infecțiile urinare sporadice dobândite în spital de persoanele purtătoare de catetere sau imunodeprimare intervin ca agenți etiologici un număr mare de germeni ce nu aparțin grupului uropatogenilor uzuali și care au statut de oportuniști. Dintre germeni gram negativi se află în această situație: *Citrobacter freundii*, *Serratia marcescens*, *Providencia*, *Gardnerella vaginalis*, *Haemophilus* spp, *Acinetobacter calcoaceticus*, *Branhamella catharalis*, iar dintre gram pozitivi: *Enterococcus faecalis* și *Staphylococcus epidermidis*; *Candida albicans* și alți fungi pot fi, de asemenea, implicați.

În ITU intraspitalicești apărute sub formă epidemică la pacienții cate-terizați agenții etiologici sunt reprezentați de *Pseudomonas*, *Klebsiella* și *Serratia*. Anaerobii și unii germeni care cresc și se multiplică în condiții speciale de mediu pot fi ocazional identificați în ITU.

Diferitele specii de *Proteus*, îndeosebi *Proteus mirabilis*, reprezintă relativ frecvent agenți etiologici ai ITU la bolnavii cu litiază urinară. O astfel de asociere cu litiaza, mediată prin producerea de urează este posibilă și în infecțiile cu *Pseudomonas*, *Klebsiella* și *Staphylococcus* și foarte rar *Ureaplasma urealyticum*. *Mycoplasma hominis* a fost uneori incriminat ca agent etiologic al unor prostatite și pielonefrite acute, iar *Chlamydia trachomatis*, *Neisseria gonorrhoeae* și *Herpes simplex* în producerea unor uretrite la femei sexual active. Adenovirusurile pot fi agenți etiologici ai cistitei hemoragice la copii și tineri.

VI. PATOGENIA GENERALĂ A ITU

În patogenia ITU sunt importante trei probleme: 1. Calea de acces a bacteriilor, colonizarea și invadarea tractului urinar. 2. Virulența bacteriană și rolul său patogenic. 3. Rolul factorilor favorizanți.

1. **Calea de acces a bacteriilor, colonizarea și invadarea tractului urinar.** Germenii endogeni patogeni de origine intestinală pot ajunge în tractul urinar pe cale hematogenă, limfatică sau urinară ascendentă. Calea hematogenă și localizarea inițială a infecției sunt demonstrate experimental (în special pentru rinichii lezați anterior) și verificate la om în cazul producerii absceselor renale stafilococice, a tuberculozei renale și a localizărilor renale septicemice. Calea limfatică, posibilă, nu a fost demonstrată ca validă la om. Calea urinară ascendentă, cu localizarea inițială a infecției la nivelul uretrei și ascensiunea ulterioară renală este unanim acceptată ca modalitate obișnuită de acces spre rinichi a germeilor care produc ITU. Germenii patogeni exogeni

ajung de cele mai multe ori în urină, datorită manevrelor instrumentale diagnostice sau terapeutice, efectuate pe tractul urinar.

Infecția urinară ascendentă a tractului urinar este precedată de *colonizarea inițială cu floră uropatogenă a introitului vaginal, zonei periuretrale sau prepuțiale*; flora uropatogenă înlocuiește flora normală, reprezentată de *Staphylococcus epidermidis*, diferite specii de lactobacili, specii de *Corynebacterium* și *Streptococcus*. La bărbat colonizarea zonei prepuțiale precede colonizarea uretrei; la femei pH-ul vaginal și lactobaciliile sunt factori protectori.

Transferul transuretral al bacteriilor reprezintă etapa următoare a ITU. La femei și copii mici, uretra este foarte scurtă. Proximitatea orificiului uretral cu introitul vaginal și localizarea mai curând intravaginală a orificiului uretral în timpul actului sexual, favorizează colonizarea uretrei și transferul transuretral al bacteriilor. S-a demonstrat o bacteriurie tranzitorie după contactul sexual, îndeosebi la femeile care folosesc diafragme și/sau spermicide ca mijloace anticoncepționale. Micțiunea tardivă după contactul sexual, poate avea un rol nefavorabil amplificând transferul transuretral al bacteriilor.

Pentru germeii exogeni, cateterizarea și alte manevre instrumentale transuretrale, favorizează pătrunderea bacteriilor în vezica urinară, explicând apariția cvasiconstantă a bacteriuriei după 4-7 zile de la montarea unui cateter urinar.

Colonizarea și invadarea microbială a vezicii urinare urmează frecvent (neobligatoriu) transferului transuretral a germeilor uropatogeni. Vezica urinară este deosebit de rezistentă la colonizarea bacteriană datorită unor factori multipli, dintre care mai importanți sunt compoziția urinei, calitățile peretelui vezical și actul micțiunii.

Compoziția normală a urinei este un factor inhibitor al creșterii bacteriene. Probabil joacă un rol protector osmolaritatea și pH-ul urinar, concentrația ureei și a acizilor organici, proteina Tamm-Horsfall, oligozaharidele urinare. În plus, activarea limfocitelor B, stimularea migrării macrofagelor și producerea de imunoglobuline, inhibă (demonstrat in vitro) atașarea epitelială a bacteriilor.

Peretele vezical, prin funcțiile sale protectoare, de apărare, joacă un rol în patogenia infecției vezicale. Celulele epiteliale vezicale sunt acoperite de un strat protector de mucopolizaharide-glicozaminoglicani; în plus acestea au proprietăți bactericide intrinseci. În mecanismele vezicale de protecție intervin, de asemenea, răspunsul celular inflamator parietal, răspunsul imun local și imunoglobulinele urinare.

Etapa ultimă a ITU o reprezintă *colonizarea și invadarea microbială a căilor urinare superioare*. Bacteriuria vezicală odată instalată, se extinde ascendent și interesează căile urinare superioare și rinichiul. Un mecanism parțial eficient de apărare îl constituie efectul „de spălare” al pelvisului și al ureterelor prin fluxul urinar. În schimb, dilatarea ureterală și refluxul vezico-ureteral reprezintă condiții favorizante pentru fixarea pe căile urinare superioare a germeilor.

Colonizarea și invadarea pelvisului renal și a calicelor sunt urmate de localizarea infecției (germenilor) la nivel papilar și în medulara rinichiului. Factorii favorizanți sunt reprezentați de osmolaritatea înaltă de la nivel medular, debitul redus de sânge, pH-ul redus și concentrația mare de amoniu, care reduc acumularea locală de leucocite și inactivează complementul. Invadarea microbiană a parenchimului renal produce un răspuns imun cu expresie intrarenală, sistemică și urinară; răspunsul imun are un rol important în limitarea întinderii infecției odată apărută și în protecția față de reinfecție cu același germene.

În cursul pielonefritei acute apar anticorpi față de antigenele bacteriene O și K și fimbrii de tip I și P. Titrurile mari față de componenta A a lipopolizaharidelor bacteriene se corelează cu severitatea pielonefritei, iar la copii cu prezența refluxului vezico-ureteral și formarea ulterioară a cicatricelor renale corticale. Anticorpii intrarenali formați amplifică opsonizarea și favorizează fagocitarea germenilor. IgG și IgA apar în urină înaintea creșterii titrului seric de anticorpi specifici și producerea lor se află, la baza protecției față de o infectare ulterioară cu aceeași bacterie și explică de ce 80% din recurențele ITU sunt reinfecții și nu recăderi.

2. **Rolul virulenței bacteriene în patogenia ITU** este, de asemenea, important. Aderența microbiană este considerată astăzi ca un factor major de virulență. Capacitatea speciilor de *E. coli* de a aglutina eritrocitele unor specii de animale (hemaglutinare) a fost de mult timp corelată cu prezența unor filamente membranare nonflagelare cu dimensiuni de 5-7 nm evidențiate în microscopia electronică (fimbrii/fili). Acestea s-au dovedit ulterior importante pentru capacitatea *E. coli* de a adera la diferite celule epiteliale din tractul urinar în procesul de colonizare bacteriană, reprezentând un important factor de virulență bacteriană.

Se cunosc două tipuri principale de fimbrii:

Tipul I - comun mediază aderarea la receptorii ce conțin manoză (manozosenzitivi). Receptorii sunt normal prezenți pe suprafața uroepiteliului, la nivelul mucusului urinar și a glicoproteinelor Tamm-Horsfall. Aderarea de receptori este importantă în timpul colonizării inițiale periuretrale și uretrale, posibil în colonizarea vezicii urinare și menținerea colonizării colonice.

Tipul II - manozo-rezistent recunoaște și mediază aderarea de receptorii nonmanozici. Fimbriile P, care recunosc antigenele de grup sanguin P, sunt mai bine studiate și sunt importante în patogenia pielonefritei acute la femei. Datele experimentale actuale par să indice că mecanismul de aderare mediat de fimbrii acționează și în cazul infecțiilor urinare cu *Klebsiella* și *Proteus*. Unele specii de *E. coli* lipsite de fimbrii pot realiza aderarea prin adeziune membranară nonfimbriară.

Un alt factor de virulență îl reprezintă producerea de hemolizine și urează de către germenii infectanți. Hemolizinele au efect citopatic direct. *Proteus mirabilis*, *Pseudomonas*, *Klebsiella* și unele specii de *Staphylococcus* produc urează.

3. **Factorii predispozanți** joacă un rol important și uneori major în patogenia ITU. Prezența unor factori predispozanți, anatomici și/sau funcționali, depășește ca importanță factorul patogen al virulenței bacteriene. Identificarea și eradicarea unora din ei reprezintă, în practică, principalul mijloc de prevenire sau eradicare a ITU.

Factorii predispozanți ai ITU se pot găsi la nivelul tractului urinar, dar pot fi și extraurinari. Primii sunt mai numeroși și în mare parte mai importanți: golirea incompletă a vezicii urinare (reziduu vezical), obstrucția supravezicală completă sau incompletă, refluxul vezico-ureteral, litiaza urinară și renală, contaminarea directă a vezicii în cursul fistulelor vezico-vaginale/vezico-colice, anomaliile intrarenale congenitale sau dobândite (rinichi polichistic, nefropatii interstițiale, necroză papilară). Factorii extraurinari predispozanți sunt reprezentați în principal de diabetul zaharat, sarcină, stările de imunodepresie, vârsta foarte mică sau înaintată și sexul.

VII. DIAGNOSTICUL GENERAL AL ITU

A. DIAGNOSTICUL CLINIC

Simptomele și semnele clinice orientează de cele mai multe ori diagnosticul spre ITU. Evident, aceste elemente sunt absente în cazul bacteriuriei asimptomatice. Manifestările clinice nu constituie o bază suficientă pentru afirmarea infecției, a localizării joasă/înaltă sau a caracterului complicat/necompliat al infecției urinare.

Simptomele și semnele clinice sunt reprezentate de polakiurie, disurie, micțiune dureroasă, disconfort suprapubian, urină tulbură și uneori hematurie macroscopică, febră și frisoane, durere lombară necolicativă sau colică ureterală, sensibilitate la palparea sau percuția zonei lombare (manevra Giordano). Intensitatea acestor manifestări și asocierea lor sunt variabile; adesea sunt neluate în seamă de pacient, mai ales dacă au o durată foarte limitată.

Manifestările clinice se prezintă uneori în asocieri foarte sugestive pentru anumite forme de ITU. Pielonefrita acută debutează acut, brutal, cu febră înaltă și frisoane solemne repetate, durere lombară acută, tulburări digestive și alterarea stării generale. Acest tablou este neobișnuit pentru cistitele bacteriene acute ale căror manifestări clinice sunt reprezentate de polakiurie, disurie, dureri la micțiune, urină tulbură, eventual hematurie macroscopică. Cu toate aceste deosebiri fiecare dintre componentele celor 2 entități exemplificate, precum și diferitele lor asocieri pot fi prezente și în alte entități din spectrul ITU simptomatice și în stări patologice extraurinare și generale. Astfel, o treime din bolnavii cu simptome și semne clinice de cistită au infecție urinară înaltă. Durerea spontană sau provocată în unghiul costovertebral și febra sunt prezente relativ frecvent în infecțiile urinare joase. Un tablou relativ tipic și complet de pielonefrită acută poate fi întâlnit în prostatita acută sau în infecții severe extraurinare.

B. DIAGNOSTICUL DE LABORATOR

Demonstrarea bacteriuriei semnificative reprezintă o condiție obligatorie a prezumției clinice de ITU simptomatică și singurul element diagnostic în ITU asimptomatice. Alte explorări paraclinice sunt adesea necesare pentru particularizarea diferitelor forme clinice de ITU, demonstrarea localizării, a tipului complicat/necompliat și pentru diagnosticul diferențial cu boli urinare sau extraurinare.

Colectarea urinei din mijlocul jetului urinar (micțiunii) după o prealabilă curățare locală atentă este ușor de realizat la bărbați, dar necesită multă atenție și cooperare la femei. Puncția suprapubiană este modalitatea de colectare a urinei pentru urocultura cantitativă la copiii sau adulții care nu pot coopera. Este total contraindicată prelevarea urinei prin cateterizare uretro-vezicală, cu excepția situațiilor în care cateterismul vezical este mijloc terapeutic, datorită numeroaselor complicații infecțioase locale (infecțarea și suprainfecția) sau la distanță (bacteriemia și metastazele infecțioase).

Depozitarea și transportul eșantioanelor de urină trebuie făcute la 4°C și pentru cel mult 48 de ore. Când se depășește această limită de timp este necesar, pentru inhibarea creșterii bacteriene, adaosul de acid boric pentru o concentrație finală de 1,8%. Astăzi sunt preferate metodele semicantitative pentru situațiile în care se prevede neîncadrarea în intervalul optim de prelucrare al probelor cantitative.

Examenul microscopic al urinei necentrifugate și necolorate poate oferi informații cu valoare apropiată de cea a determinărilor cantitative ale bacteriuriei. Descoperirea a 1-10 bacterii pe câmp microscopic cu ocularul de 40× se corelează cu valori de peste 10^5 CFU/ml urină în urocultura cantitativă.

Determinarea cantitativă a bacteriuriei reprezintă astăzi baza diagnosticului de laborator al ITU. Dezvoltarea în decurs de 24 de ore a peste 100 de colonii pe placa însămânțată cu 0.1 ml urină diluată 1/100 corespunde cu 10^5 CFU/ml și semnifică bacteriurie semnificativă.

Determinarea semicantitativă a bacteriuriei se realizează mai rapid și cu costuri mai mici și are o valoare diagnostică ridicată. Determinarea semicantitativă bacteriologică folosește metoda anselor standard sau a lamelor de plastic acoperite cu mediu de cultură pe ambele fețe (*dip slide*). Această metodă are avantajul că nu necesită temperaturi scăzute de depozitare, poate fi folosită de bolnav la domiciliu și trimise la laborator, eventual prin poștă pentru a fi interpretate.

Determinarea semicantitativă chimică și biochimică evidențiază fie modificări în compoziția urinei rezultate din creșterea bacteriilor, fie schimbările suferite de unii aditivi colorați sub influența metabolismului bacterian. Testul Griess pentru nitriți este cel mai folosit și este util pentru identificarea uropatogenilor, îndeosebi enterobacteriaceae, care reduc nitriții în procesul creșterii bacteriene.

Alte metode de determinare a bacteriuriei au ca obiectiv principal diagnosticul rapid, automatizat și folosesc determinări fotometrice, turbidime-

trice, bioluminescența, radiometria CO₂, citometria de flux; ele se află în prezent în stadiul de experimentare clinică.

Urocultura convențională este necesară pentru identificarea germeilor, a sensibilității la antibiotice, pentru confirmarea uroculturilor cu floră mixtă.

Determinarea leucocituriei (piuriei) reprezintă o componentă importantă a examenului de urină la bolnavii la care s-a identificat sau nu o bacteriurie semnificativă. Aprecierea cea mai precisă se realizează prin determinarea debitului excretor leucocitar, care se corelează cu existența unei bacteriurii semnificative simptomatice, atunci când are valori mai mari de 4×10^5 /oră. Metodele cu execuție mai simplă, deși mai puțin precise, au o mai mare utilizare în practică. Astfel, sunt folosite numărarea în hemocitometru a leucocitelor din urina centrifugată sau numărarea lor într-un volum prestabilit între lamă și lamele, folosind urina necentrifugată. Cu astfel de determinări se identifică piuria când există mai mult de 10 leucocite/mm³, ceea ce corespunde la un debit excretor leucocitar mai mare de 4×10^5 leucocite/oră. Piuria este prezentă la 96% din bolnavii cu bacteriurie simptomatică comparativ cu numai 10% din bacteriuriile asimptomatice. Limitarea valorii diagnostice a leucocituriei ține de faptul că aceasta poate proveni din afara tractului urinar (contaminare genitală la femei), poate continua un timp după dispariția bacteriuriei, poate fi prezentă în litiaza renală, tumori urinare etc.; în absența ITU poate să fie modificată de variații calitative (pH, compoziție) și cantitative (valorile diurezei) ale urinei.

Metodele de screening folosesc din ce în ce mai mult bandelele reactive pentru confirmarea sau excluderea infecției urinare. Din păcate valoarea predictivă pozitivă a reacțiilor pozitive atât pentru nitriți (bacteriurie), cât și pentru leucociturie (piurie) este prea mică pentru afirmarea infecției urinare. Valoarea predictivă negativă este foarte mare, ceea ce permite excluderea infecției urinare și evitarea unor examinări bacteriologice ulterioare costisitoare.

C. ALTE INVESTIGAȚII PARACLINICE

Investigația imagistică a ITU are ca scop principal identificarea anomaliilor care predispun la infectarea urinei și pot influența strategia terapeutică și condiționa afectarea rinichiului.

Radiografia abdominală pe gol identifică nefrocalcinoza și litiaza urinară radio-opacă/calcară și ajută la urmărirea evoluției bolii. Tomografia renală poate fi necesară pentru identificarea unor calculi infectați care apar ca opacități de intensitate scăzută pe radiografia abdominală pe gol.

Urografia intravenoasă identifică litiaza pielocaliceală și ureterală, anomaliile structurale sau funcționale, congenitale sau dobândite ale tractului urinar.

Ultrasonografia este tot mai mult folosită pentru studiul ITU recurente, identificarea sau excluderea dilatațiilor tractului urinar, dirijarea puncționării diagnostice și terapeutice a acestora, identificarea chistelor renale infectate și a colecțiilor intra- și perirenale.

Urografia intravenoasă rămâne cea mai importantă investigație imagistică datorită volumului mare de informații anatomice și funcționale obținute privind îndeosebi calicele, pelvisul și ureterele, inclusiv litiaza pielocaliceală și ureterală. Combinată sau nu cu administrarea de furosemid ajută la identificarea nefropatiei de reflux și a necrozei papilare, descoperă obstrucția de la joncțiunea pieloureterală sau ureterale. În asociere cu alte metode poate evidenția prezența cicatricelor și chistelor renale, precum și golirea inadecvată a vezicii.

Indicațiile și contraindicațiile urografiei sunt bine codificate și necesită a fi riguros respectate pentru a obține maximum de informații și a evita riscurile inutile inerente, legate de folosirea substanțelor de contrast. Urografia este indicată la femei cu cel puțin 2 ITU/6 luni; după un episod de pielonefrită gravă sau care evoluează lent spre rezolvare; în cazul persistenței piurici după eradicarea bacteriuriei, și la femeile cu dureri lombare persistente după un episod de ITU. Deși efectuarea ei nu descoperă anomalii relevante în mai mult de 5% din cazuri, costurile și riscurile sunt justificate prin descoperirea unui important grup de femei cu ITU complicate care necesită supraveghere îndelungată, precum și pentru evidențierea persoanelor cu micțiune incompletă ce trebuie obligatoriu corectată pentru controlul ITU recurente. Urografia nu este indicată la femei cu un singur episod de ITU sau cu infecții repetate la intervale foarte mari și mai ales este contraindicată repetarea sa la femei cu infecții recurente care au făcut anterior o urografie ce s-a dovedit a fi normală și în absența apariției unor noi elemente, ca de exemplu: hematurie macroscopică neasociată ITU. Dată fiind raritatea ITU la bărbații tineri și adulți, UIV este indicată de la primul episod pentru a exclude factorii favorizanți urinari. Este indicată la ambele sexe cu vârste peste 45 de ani în cazul hematuriei macroscopice, pentru evidențierea unei eventuale etiologii neoplazice. De regulă nu se efectuează în timpul episoadelor acute, preferându-se o temporizare de cel puțin 4 săptămâni și nici în timpul sarcinii sau al primelor 6 săptămâni după naștere, dată fiind dilatația fiziologică a tractului urinar indusă de graviditate. Valoarea urografiei este foarte redusă la bolnavii cu insuficiență renală datorită deficitului de concentrare a substanței de contrast.

Cistografia micțională se realizează pentru bolnavii infectați urinar care acuză dureri abdominale sau lombare în timpul micțiunii sau ca parte a investigației întreprinse pentru studiul golirii deficitare a vezicii urinare.

Tomografia computerizată se folosește îndeosebi pentru identificarea nefritei interstițiale bacteriene, a microabceselor renale sau a cicatricelor care se dezvoltă la nivelul leziunilor de nefrită bacteriană.

Cistoscopia și evaluarea urologică sunt de regulă necesare la persoane vârstnice cu hematurie severă, la persoane cu polakiurie și disurie neasociată bacteriuriei, în general la pacienții cu ITU complicate pentru a căror terapie sunt necesare intervenții urologice corectoare. Studiile urodinamice sunt destinate tulburărilor de evacuare vezicală.

Bilanțul funcțional renal este necesar pentru aprecierea severității ITU înalte, pentru stabilirea caracterului de infecție complicată, ca și pentru alegerea medicației și stabilirea posologiei.

Diagnosticul localizării joase sau înalte combină date clinice și de laborator și utilizează metode invazive sau neinvazive de obținere și prelucrare a urinei, precum și abordări multilaterale a interacțiunii dintre agentul patologic și gazdă. Întrucât metodele invazive sunt în general greu acceptabile pentru clinică, iar cele paraclinice neinvazive sunt insuficient de precise și mari consumatoare de timp și mijloace, nejustificate prin aportul lor diagnostic real, criteriile clinice, deși imprecise, continuă să se afle la baza diagnosticului localizării joase sau înalte a ITU.

VIII. PRINCIPIILE GENERALE ȘI POSIBILITĂȚILE ACTUALE ALE TERAPIEI ȘI PREVENȚIEI ITU

Tratamentul ITU are astăzi principii bine conturate rezultate dintr-o vastă și mereu actualizată experiență internațională, în condiții de testare și introducere continuă de noi antibiotice și strategii terapeutice curative sau preventive.

Tratamentul antibiotic este în majoritatea cazurilor terapia de bază pentru eradicarea infecției urinare. El este, în principiu, precedat de confirmarea bacteriologică a ITU și testarea sensibilității la antibiotice a bacteriilor.

Începerea tratamentului nu este obligatoriu condiționată de obținerea datelor bacteriologice în majoritatea cazurilor de infecții acute joase sau înalte de severitate medie sau mare. Cunoașterea acestor date este obligatorie pentru bacteriuriile asimptomatice, precum și în infecțiile urinare cronice, recidivante sau complicate. Continuarea tratamentului și realizarea tratamentelor prelungite beneficiază de cele mai multe ori de informațiile microbiologice și sensibilitatea la antibiotice.

Agenții etiologici ai infecțiilor dobândite în colectivitate, îndeosebi cei ai primelor infecții urinare, sunt de regulă sensibili la antibiotice. Selectarea antibioticelor-chimioterapicelor pentru începerea terapiei este simplă și de cele mai multe ori se apelează la 3-4 grupe de medicamente de primă intenție: trimetoprim-sulfametoxazol, nitrofurantoin, ampicilină-amoxicilină, chinolone. Această categorie epidemiologică de ITU se suprapune în cea mai mare măsură peste noțiunea clinică și patogenică de infecție urinară necomplicată (joasă și înaltă). Alegerea terapiei antibiotice pentru aceste tipuri de ITU se bazează pe criterii de tolerabilitate digestivă și nevoia de obținere a unor concentrații tisulare mari și mai puțin pe spectrul antibacterian sau eficiența lor.

Agenții etiologici ai infecțiilor nosocomiale și a unor infecții recurente pot fi inițial rezistenți la unele medicamente, alegerea terapiei preferate făcându-se dintr-o gamă mai largă de antibiotice, inclusiv dintre cele neincluse în lista de primă intenție: cefalosporine, oligozaharide, imipenem, aztreonam. Din această categorie epidemiologică de infecții urinare fac parte aproape exclusiv infecțiile urinare complicate. Alegerea inițială a antibioticului este condiționată

de localizarea infecției, de necesitatea sterilizării focarelor infecțioase renale, de capacitatea antibioticului de a se concentra în țesuturi (rinichi), precum și de eficacitatea cunoscută asupra unor germeni cu grad mare de rezistență la antibiotice.

Durata tratamentului antibiotic se corelează cu localizarea infecției (joasă sau înaltă) și caracterul complicat/necompliat al infecției urinare la care se adaugă, cu pondere importantă, tipul acut/cronic al ITU. Tratamentul cu doză unică este posibil și relativ satisfăcător în unele infecții joase, necomplicate, acute, diagnosticate și tratate precoce. Tratamentul de durată scurtă 3-7 zile este util în majoritatea infecțiilor joase necomplicate, acute, indiferent de momentul recunoașterii și inițierii terapiei. Tratamentul cu durată medie de 10-14 zile este obișnuit pentru majoritatea infecțiilor înalte necomplicate acute, inclusiv a infecțiilor gravidei. Tratamentele prelungite de 2-6 săptămâni sunt necesare în majoritatea infecțiilor înalte complicate, acute sau cronice, precum și în unele infecții urinare joase complicate, cu recăderi frecvente sau cu evoluție prelungită cronică. O durată deosebit de prelungită, de ordinul lunilor sau anilor poate fi necesară pentru chimioterapia profilactică sau supresivă, folosită în infecțiile joase sau înalte complicate sau cronice, nosocomiale sau nu, la bolnavii având complicații persistente sau inaccesibili corectării.

Aprecierea corectă a rezultatului terapiei antibiotice și încadrarea lui ca eradicare a infecției sau eșec terapeutic temporar este importantă atât pentru conduita imediată terapeutică, cât și pentru demersul ulterior în caz de eșec. Acest demers are în vedere separarea reinfecției de recădere și examinarea retrospectivă a corectitudinii terapiei inițiale bazate pe încadrarea infecției ca localizare și complicații, ca acută, recurentă sau acutizarea uneia persistente și cronice.

Persistența sau reapariția bacteriuriei cu semnificație de eșec terapeutic este esențială și pentru interpretarea a două aspecte majore ale conduitei medicului angajat în conducerea tratamentului ITU:

- Ameliorarea clinică a infecției urinare acute nu se corelează obligatoriu cu eradicarea infecției urinare și nu are semnificație de îndeplinire a obiectivului de bază al terapiei ITU.

- Identificarea și îndepărtarea când este posibil a factorilor predispozanți este hotărâtoare pentru succesul terapeutic al ITU complicate și a multor infecții recurente sau persistente.

Prevenirea ITU se poate realiza în practică prin 3 modalități de abordare și intervenție.

Prevenția primară, secundară și terțiară a ITU se referă la influențarea și îndepărtarea factorilor care favorizează dobândirea, persistența sau recurența infecției urinare și a consecințelor sale majore, afectarea renală. Se are în vedere în mod deosebit perioada neonatală și primii 4 ani de viață, perioade foarte importante pentru prevenirea apariției insuficienței renale cronice la copii cu malformații ale căilor urinare, reflux vezicoureteral, cicatrice

renale și pielonefrită cronică. Pentru cea mai mare parte a vieții, cu numeroasele ei situații de patologie renourinară sau generală, se au în vedere îndeosebi litiaza renourinară, obstrucția urinară, ischemia renală, imunosupresia și diabetul zaharat. La vârste înaintate tulburările de evacuare ale vezicii urinare și contaminarea cu germeni de origine prostatică creează o adevărată amenințare epidemiologică pentru dobândirea, persistența și agresivitatea infecției urinare. Sunt recomandate numeroase mijloace și strategii preventive: diureză permanent peste 2 litri, micțiuni frecvente și post-contact sexual, eliminarea litiazei urinare, normalizarea evacuării vezicale, oprirea abuzului de analgetice.

Chimioprofilaxia este nu numai posibilă, dar și relativ eficient folosită în numeroase situații în care eradicarea infecției este dificil sau imposibil de obținut după o terapie inițială corectă și eventual repetată a ITU. ITU joase recurente beneficiază de antibioterapie profilactică cu doze mici, zilnice sau de 3 ori pe săptămână timp de mai multe luni sau ani; dozele folosite sunt trimetoprim cu sulfametoxazol (80/400 mg), trimetoprim 100 mg, nitrofurantoin 50 mg administrate seara înainte de culcare, după eradicarea prealabilă a infecției printr-o cură adecvată de antibiotice. Situația clinică cea mai frecventă este femeia tânără cu mai mult de 2 episoade de ITU simptomatice în 6 luni. Aceleași antibiotice și aceeași posologie poate fi folosită după fiecare contact sexual de către femeile ce dezvoltă ITU simptomatice în astfel de circumstanțe. Tratamentul profilactic este indicat și pentru pacienții cu prostatită cronică, după prostatectomie, la gravidele cu bacteriurie asimptomatică sau persistentă după un tratament corect cu scop de eradicare.

Vaccinarea ca mijloc de profilaxie eficientă în ITU se află de abia la început, tehnicile clasice folosind vaccinuri totale din germenii dezvoltați în uroculturi fiind mai curând ineficiente sau cu rezultate discutabile.

Administrarea orală a receptorilor fimbriari fixați de transportori neabsorbabili din intestin urmărește realizarea eliminării preferențiale prin scaun a uropatogenilor responsabili pentru ITU. Nu există date cu privire la eficiența preventivă și urmările asupra microbiologiei intestinului a acestor proceduri.

Imunizarea prin antigen mucopolizaharid capsular kappa și fimbrii de tip I s-a dovedit eficientă în prevenirea infecției urinare experimentale hematogene dar și ascendente, ultima constatare putându-se dovedi interesantă și pentru utilizarea umană.

Un vaccin ideal ar trebui să prevină colonizarea tractului urinar de *E. coli* uropatogen prin producerea de IgA specifice antifimbriare, capabile să împiedice aderarea bacteriilor. Experimental vaccinul obținut cu antigen fimbriar P poate preveni apariția pielonefritei la primate, iar cel cu fimbrii de tip I are același efect la șobolani. Prepararea și folosirea în viitor a unor asemenea vaccinuri pentru uz uman ar putea fi importantă atât în prevenirea colonizării inițiale a tractului urinar cât și pentru prevenirea sau blocarea invadării ascendente a rinichiului sau ar reduce efectul acesteia în cursul unei infecții urinare constituite și cu risc de ascensiune.

IX. PRINCIPALELE ENTITĂȚI ȘI FORME CLINICE ALE ITU

A. INFECȚIILE URINARE ASIMPTOMATICE - BACTERIURIILE ASIMPTOMATICE (BA)

Definiție: prezența în 2 uroculturi consecutive efectuate din urina prelevată din mijlocul jetului urinar a unui număr de 10^8 sau mai multe bacterii (CFU). Prezența piuriei asociate ar putea deosebi infecția urinară simptomatică (cu piurie prezentă) de bacteriuria asimptomatică propriu-zisă (fără piurie).

Incidență, prevalență și clasificare. La adulți acest tip de ITU a fost studiat la femei, unde are o prevalență asemănătoare între limitele de vârstă 1-65 ani în diferite țări ale lumii (S.U.A., Anglia, Japonia). Prevalența crește cu vârsta și după 65 de ani poate depăși 20%.

Deși semnificația în conduita terapeutică este în mare măsură controversată, în prezent s-a realizat un consens în ceea ce privește deosebirea BA la femeia gravidă și negravidă, precum și cu privire la existența BA atât la persoane cu tract urinar normal (BA necomplicate), cât și la cei cu obstrucții urinare, litiază, diabet zaharat, IRC etc. (BA complicate). Separarea BA în acută și cronică este reală și posibilă, dar nu este folosită în clinică și nici în clasificările epidemiologice. BA se clasifică în funcție de caracterul complicat sau nu și localizarea lor joasă/înaltă, iar pentru femei și în corelație cu sarcina.

1. Bacteriuria asimptomatică necomplicată

Este considerată benignă datorită localizării sale obișnuit joase și absenței unor corelații patologice pozitive cu alterarea funcției renale sau HTA. La femeia fără sarcină poate avea tendință de rezolvare spontană, de modificarea serotipului bacterian, dar și de transformarea în infecții urinare simptomatice (30% în decurs de 1 an de la diagnosticare).

Diagnosticul BA se realizează prin evidențierea întâmplătoare a bacteriuriei sau în cazul unor acțiuni de screening. Diferențierea BA/infecție urinară asimptomatică numai pe baza leucocituriei nu este obligatorie.

Tratamentul nu este considerat necesar. Pacientele trebuie informate despre riscul apariției infecției urinare simptomatice și educate pentru aplicarea măsurilor generale și locale de profilaxie a infecției urinare. Aceeași atitudine nonintervențională se aplică și în cazul BA necomplicată dacă recidivează după prima încercare de eradicare prin tratament antibiotic (similar femeii gravide).

BA la gravide (vezi și capitolul „Rinichiul în sarcină”) are o prevalență diferită de a femeilor negravidă și expune în 30% din cazuri la dezvoltarea unor infecții urinare acute simptomatice în trimestrul II, III al sarcinii (comparativ cu 1% risc de infecție urinară simptomatică la gravida fără BA în trimestrul I de sarcină). Tratamentul BA în primul trimestru de sarcină reduce la 5% riscul de infecție urinară simptomatică. Dacă necesitatea screeningului și terapiei în trimestrul I se bucură de un accept general, core-

lația BA cu morbiditatea generală maternă și fetală este insuficient dovedită la gravidele fără suferință renală preexistentă sarcinii.

2. Bacteriuria asimptomatică complicată

Are, în general, o evoluție mai puțin benignă. Obstrucția pelvi-ureterală sau la nivelul anastomozei ureteroileale crește riscul infecției ascendente, al afectării renale și al septicemiei cu gram negativi, precum și riscul litiazei urinare, mai ales în infecțiile cu *Proteus* sau alți germeni producători de urează. Infectarea ascendentă a urinei poate coloniza o litiază preexistentă, iar tulburările de evacuare vezicale și diverticulii vezicali pot avea același efect ca și dilatarea sistemului pielocaliceal, inclusiv în ceea ce privește formarea și creșterea litiazei. Bolile care favorizează necroza papilelor renale (diabetul zaharat, nefropatia de analgezice, siclemia) sunt, de asemenea, condiții de BA complicată cu risc de ascensiune a infecției urinare și lezare renală secundară. Același risc există și pentru bolnavii cu imunodepresie care contactează o BA.

Tratamentul este în mare parte similar cu cel folosit pentru ITU simptomatice acute și recurente, cu obligativitatea evidențierii condițiilor care determină contextul complicat (litiază urinară, obstrucție urinară, diabet zaharat etc.) și corectarea lor.

BA complicată la bolnavii cu cateter/sondă vezicale, la bolnavii cu vezică neurologică, uropatii obstructive necorectabile, persoane foarte vârstnice sau imobilizate apare cvasi-constant și de regulă nu are indicație de tratament cu antibiotice deoarece toxicitatea și costul medicamentelor depășesc beneficiul obținut prin reducerea riscului afectării secundare a rinichiului. Limitarea tratamentului la episoadele acute simptomatice, schimbarea frecvență și în condiții aseptice a sondei și drenajul închis al urinei, cateterizarea și autosondarea la fiecare micțiune sunt creditate în majoritatea cazurilor cu rezultate superioare tratamentului antibiotic și chimioterapiei profilactice.

B. INFECȚIILE URINARE SIMPTOMATICE

Definiție: Prezența în două uroculturi consecutive din urina prelevată la mijlocul micțiunii, a unui număr de cel puțin 10^5 bacterii (CFU)/ml asociată cu simptome și semne de afectare a aparatului urinar. Prezența leucocituriei de peste 10 leucocite/mm³ de urină crește mult probabilitatea diagnostică. Caracterul simptomatic al ITU, sexul feminin, etiologia coliformă pot modifica pragul de semnificație al bacteriuriei sub limita clasică (bacteriurie semnificativă cu număr mic de bacterii - „*low count bacteriuria*”).

Incidență, prevalență, clasificare. Toate datele epidemiologice și clinice privind ITU prezentate în partea generală se referă și la acest grup de infecții urinare simptomatice (atunci când nu fac referiri speciale la BA). Clasificarea în joase/înalte, acute/cronice, complicate/necomPLICATE permite delimitarea unor entități clinice, evolutive și prognostice distincte cu importante implicații terapeutice și profilactice.

1. Cistita acută necomplicată la femei

Definiție: inflamație acută simptomatică a mucoasei vezicii urinare asociată frecvent cu inflamație uretrală.

Etiologia este cea prezentată pentru întregul grup de ITU necomplicate și este dominată de *E. coli*.

Patogenia are ca elemente importante: calea ascendentă, colonizarea uretrei și rolul important al contactului sexual, alături de factorii de virulență bacteriană și cei favorizanți prezentați la patogenia generală a ITU.

Manifestările clinice sunt reprezentate de polakiurie, nicturie și dureri micționale cu intensificare terminală, disurie, micțiune imperioasă, urina tulbure, rău mirositoare sau hematurie. Durerile spontane sunt localizate suprapubian, mai rar în regiunea lombară joasă. Febra și frisoanele, ca și alterarea stării generale lipsesc, prezența lor neexcluzând diagnosticul de cistită acută. Examenul obiectiv local și tușeul vaginal/rectal sunt importante pentru diagnosticul diferențial.

Examenul de urină oferă informații pentru confirmarea cistitei și a etiologiei sale. În sumarul de urină se găsesc celule epiteliale descumate de origine vezicală și uretrală, leucociturie de intensitate variabilă (fără cilindri leucocitari), uneori hematurie cu hematii nealterate (și fără cilindri hematici); proteinuria este absentă sau nesemnificativă. Descoperirea bacteriilor la examenul microscopic direct sau după colorația gram și bacteriuria semnificativă reprezintă confirmarea paraclinică obligatorie a diagnosticului suspectat clinic. Descoperirea cu ajutorul bandetelor reactive a pozitivității urinare pentru nitriți și esteraza leucocitară are valoare orientativă pentru screeningul pozitiv al cistitei și o mare valoare pentru screeningul negativ.

Sindromului inflamator sistemic este absent în mod obișnuit, dar nu obligatoriu. Alte explorări paraclinice, îndeosebi imagistice, precum și testele de diferențiere a localizării joase sau înalte a ITU nu sunt necesare.

Diagnosticul diferențial se face cu sindromul uretral, uretrite, vaginite și cervicite și cu infecția urinară înaltă asociată cu cistită sau prezentând doar manifestări clinice de tip cistic. Diagnosticul diferențial etiologic are în vedere diferențierea uropatogenilor obișnuiți de alți agenți infecțioși, diferențierea cistitei infecțioase de cea neinfecțioasă (cistita chimică sau interstițială la debut), și a cistitei infecțioase hemoragice de alte cauze de sângerare vezicală (traumatică, după citostatice sau iradiere). Diferențierea episoadelor acute ale cistitei recurente de pielonefrita cronică se bazează pe descumarea epitelială importantă. Diferențierea de cistalgie - durere vezicală însoțită variabil de tulburări de micțiune - se realizează relativ simplu, prin absența leucocituriei și a uroculturilor pozitive.

Complicațiile principale sunt progresiunea ascendentă a infecției, apariția pielonefritei acute, cronicizarea cistitei și rar localizările septice metastatice renale, perirenale sau la distanță.

Profilaxia generală cuprinde măsuri cu aplicabilitate generală în ITU și cu eficacitate ridicată în prevenția primară și secundară a cistitei acute. Igiena corporală cu concentrarea atenției în zona perianală și periuretrală, igiena

vestimentară îndeosebi a lenjeriei intime, evitarea și tratarea neiritativă a constipației, controlul infecțiilor genitale acute și cronice, diureza suficientă (2 litri/zi), micțiunile frecvente (obligatoriu înainte de culcare și după fiecare contact sexual), evitarea folosirii spumei spermicide și a aditivilor chimici în apa de baie sunt măsuri profilactice comun acceptate.

Profilaxia medicamentoasă se face prin administrarea unei doze de nitrofurantoin (50-100 mg), trimetoprim (100 mg) sau trimetoprim-sulfametoxazole (80-400 mg) după fiecare contact sexual la femeile cu manifestări de cistită acută aparent corelate cu acesta, administrarea locală de estrogeni (ovule intravaginale) la femei după menopauză.

Antibioterapia reprezintă mijlocul principal al eradicării infecției bacteriene vezicale, al prevenirii complicațiilor și cronicizării; ea duce relativ rapid la ameliorarea și dispariția suferinței clinice. Se preferă antibioticele care realizează concentrații urinare mari pentru un spectru microbian cât mai larg, administrate într-un număr mic de doze, bine tolerate și la prețuri cât mai mici. Aceste antibiotice pot fi folosite în cure cu durate diferite, cu avantaje și dezavantaje pentru fiecare dintre ele.

Terapia cu doză unică este indicată atunci când se începe imediat după debutul clinic al cistitei (primele zile) și bolnavul poate fi supravegheat medical. Este avantajoasă datorită complianței bolnavilor, buneii toleranțe, a efectelor secundare reduse și costului minim. Dezavantajul principal îl constituie de frecvența crescută a recăderilor datorită insuficienței eradicării a colonizării uretrale și vaginale. Se folosesc mai frecvent: asocierea trimetoprim-sulfametoxazole (160-800 mg, 320-1600 mg), trimetoprim (400 mg), nitrofurantoin (300 mg), amoxicilină sau ampicilină (3-4 g), norfloxacin (800 mg), ciprofloxacina (500 mg), ofloxacin (400 mg). Se pot folosi doze unice de cefalosporine sau oligozaharide. Procentul mare de rezistență față de ampicilină-amoxicilină și față de asocierea trimetoprim-sulfametoxazole a redus utilizarea acestora în anumite zone geografice.

Terapia cu durată de 3 zile (3-5 zile) este deseori preferată datorită eficienței și numărului relativ mic de recăderi. Se folosesc aceleași medicamente dar dozele sunt repartizate în 2-3 prize conform posologiei clasice.

Terapia cu durată de 7 zile (7-10 zile) este folosită doar în cistita acută a gravidelor unde există risc crescut de propagare ascendentă a infecției. Terapia se efectuează preferențial cu nitrofurantoin (cu excepția ultimelor 3 săptămâni de sarcină), ampicilină, amoxicilină, cefalosporine (cefalexin 2 g/zi). În restul cistitelor acute necomplicate plusul de beneficiu prin terapie nu acoperă creșterea riscurilor și a costurilor.

Controlul eficacității antibioticelor în eradicarea infecției urinare se efectuează obligatoriu la gravide și este mai curând facultativ în celelalte cazuri.

Tratamentul nespecific și cel simptomatic constă în asigurarea unei diureze suficiente (2 l/zi), analgetice, antispastice și, cu prudență, AINS și căldură locală.

2. Cistita acută necomplicată la bărbați

Se întâlnește mult mai rar, datorită unei apărări locale mai bune și absenței factorilor locali favorizanți, inclusiv lipsa efectelor negative ale actului sexual. Agenții etiologici sunt asemănători cu cei ai cistitelor acute necomplicate la femei. Sunt importanți uropatogenii capabili să determine inițial o infecție genitală joasă cu transmitere sexuală (uretrite și prostatite acute), precum și dobândirea infecției de la partenere cu infecție urinară joasă sau doar colonizare vaginală cu uropatogeni. Rolul colonizărilor prepuțiale și al infecției prostatice nu este ferm stabilit.

Problemele de bază privind diagnosticul pozitiv: clinic și paraclinic, diagnosticul diferențial, complicațiile și tratamentul sunt asemănătoare celor prezentate pentru cistita acută necomplicată la femei. Aspectele particulare sunt reprezentate de complicațiile specifice: prostatita, epididimita și veziculita seminală.

Datorită relativei sale rarități orice cistită acută la bărbatul tânăr și adult trebuie afirmată după excluderea cistitei acute complicate și obligă la o supraveghere atentă a eradicării infecției prin uroculturi repetate după 7 și 21 zile de la terminarea tratamentului. Recurgerea la investigații paraclinice ecografice și urografice în cazul recidivei/recăderii este obligatorie. Durata tratamentului antibiotic ar trebui să fie mai lungă, asemănător cistitei acute necomplicate la gravide.

3. Cistita acută complicată

Se întâlnește la ambele sexe și are ca specific existența obligatorie a factorilor favorizanți locali sau generali a căror corecție este necesară pentru ca eradicarea infecției urinare să fie posibilă și durabilă.

Factorii favorizanți locali sunt reprezentați, în principal, de vezica neurologică (cateterizată sau nu), obstrucția subvezicală, litiaza vezicală și alți corpi străini intravezicali, diverticuli vezicali, megavezica și vezica mică secundară. Factorii sistemici favorizanți importanți sunt diabetul zaharat, stările de imunodepresie, insuficiența renală cronică.

Etiologia cistitei acute complicate se caracterizează printr-un spectru bacterian mai larg, apariția mai frecventă a diferitelor specii de *Proteus*, *Klebsiella*, *Enterobacter*, *Citrobacter*, *Serratia*, *Pseudomonas*, enterococi și stafilococi, anaerobi sau chiar fungi, cu o rezistență crescută față de multe dintre antibioticele folosite curent pentru tratamentul inițial al cistitelor acute necomplicate. În paralel se reduce ponderea *E. coli*.

Clinic se prezintă obișnuit, dar nu obligatoriu, sub forma cistitelor acute recurente. Trebuie subliniat că nu recurența în sine ci caracterul de recădere al majorității recurențelor, cu germeni rezistenți (primar sau secundar) le diferențiază de cistitele acute recurente necomplicate.

Diagnosticul cuprinde, ca element caracteristic, căutarea și descoperirea precoce și completă a factorilor favorizanți. Se recurge de regulă la *explorări paraclinice* (endoscopice și imagistice) adecvate, precum și la *explorarea urodinamică*. În context poate fi necesară și importantă precizarea localizării înalte a infecției și a răsunetului funcțional renal.

Evoluția și complicațiile sunt diferite de cistita acută necomplicată. Sunt posibile complicații infecțioase locale și de vecinătate (pericistită, periuretrite, prostatită), cronicizarea inflamației vezicale și chiar renale sau perirenale (pielonefrită, pionefrită, perinefrită), insuficiența renală acută și cronică sau urosepsis (obișnuit doar în ITU înalte).

Elementul specific și hotărâtor pentru *succesul terapeutic* este rezolvarea tulburărilor de evacuare vezicală, obstrucția subvezicală, eliminarea litiazei și a corpurilor străini intravezicali. Antibioterapia conform antibiogramei are ca scop eradicarea infecției.

Pentru cazurile neînsoțite de semne generale sau digestive, cu mare probabilitate clinică de localizare exclusiv joasă a infecției urinare, tratamentul antibiotic inițial folosește frecvent fluorochinolonele per os. Se pot utiliza și celelalte antibiotice din tratamentul cistitelor acute necomplicate. După obținerea rezultatului uroculturii și a antibiogramei tratamentul se poate modifica, durata totală fiind de 10-14 zile.

Pentru situațiile în care există semne generale și digestive, cu probabilitate clinică de infecție ascendentă și determinare urinară înaltă, terapia inițială utilizează calea parenterală și este comună pentru toate infecțiile urinare complicate (joase sau înalte). Se folosesc asocierea de ampicilină/amoxicilină cu oligozaharide, fluorochinolone, ceftriaxon, aztreonam, ticarcilină clavulanat, imipenem-cilastatin, cu menținerea sau înlocuirea lor ulterioară conform antibiogramei. După dispariția tulburărilor generale și digestive se continuă cu tratament per os până la 14-21 zile.

Pentru bolnavii cu cel puțin 2 episoade simptomatice în decurs de 6 luni sau cu bacteriurie persistentă după terapie intră în discuție continuarea antibioterapiei pe termen lung, cu scop de eradicare. Pentru menținerea sterilității urinei și profilaxia recurențelor se folosește terapia de lungă durată: 3-6 luni până la 1-2 ani cu trimetoprim-sulfametoxazole (40-200 sau 80-400 mg/zi), trimetoprim (100 mg/zi) sau nitrofurantoin (50-100 mg/zi) în administrare zilnică sau de 3 ori pe săptămână. Din păcate recurența bacteriuriei și recăderile simptomatice sau frecvente după întreruperea tratamentului profilactic.

Pentru bolnavii cu factori favorizanți, puțin sau deloc influențați de terapii specifice, se poate realiza un tratament supresiv de lungă durată (luni sau ani) urmărindu-se reducerea bacteriuriei sub 10^3 CFU/ml și scăderea frecvenței episoadelor de cistită acută simptomatică. Medicamentele și dozele sunt aceleași cu cele folosite în tratamentul profilactic de lungă durată.

Folosirea urovaxomului ca stimulent al răspunsului imun față de *E. coli* (asociat terapiei antibiotice) în multe forme complicate de infecție urinară ca și cateterizarea intermitentă sau autosondarea (în unele cazuri de vezică neurologică) sunt necesare pentru unele forme particulare sau de excepție ale tratamentului.

4. Cistitele acute recurente

Se definesc ca cistite acute simptomatice repetate de cel puțin 2 ori în decurs de 6 luni după un prim episod corect tratat cu antibiotice.

La persoane cu cistită acută inițial necomplicată recurența poate fi reinfecție sau recădere. Reinfecția presupune o nouă colonizare simptomatică după cel puțin 3-4 săptămâni de la episodul inițial. Adeseori diferențierea bacteriilor cauzatoare ale celor 2 episoade infecțioase necesită tehnici microbiologice speciale - serotipări. Acest tip de recurență se tratează similar cistitei acute necomplicate inițiale. Recăderea apare precoce (1-3 săptămâni), are același agent etiologic (neeradicaat în timpul tratamentului inițial) care rein-vadează vezica urinară producând un nou episod simptomatic. Confirmarea germenului se face prin tehnici microbiologice curente. Recăderea se tratează similar primului episod de cistită acută necomplicată (5-7 zile) după retestarea sensibilității la antibiotice și a complianței la tratament.

Persistența colonizării prepuțiale și/sau vaginale la pacienții cu cistite acute necomplicate după tratament de scurtă durată sau doză unică explică recurențele precoce (în primele 1-3 săptămâni).

Încadrarea primului episod de cistită acută necomplicată este esențială pentru stabilirea diagnosticului și evoluția cistitei acute recurente. La persoanele cu un prim episod de cistită acută complicată recurențele sunt mai frecvente și au caracter de recădere. Reinfecțiile când apar sunt cu germeni rezistenți. Conduita diagnostică și terapeutică este cea descrisă pentru cistitele acute complicate.

5. Cistitele cronice infecțioase nespecifice

Sunt definite ca afecțiuni inflamatorii ale peretelui vezical inițiate sau întreținute de agenți infecțioși uropatogeni acționând de cele mai multe ori în condițiile specifice infecțiilor urinare complicate (vezică neurologică, tulburări de evacuare vezicală la bolnavi cu sau fără cateter vezical, obstrucție sub-vezicală cu stază urinară cronică, litiază vezicală sau alți corpi străini intravezicali, diverticuli vezicali, megavezică, vezică mică secundară).

La baza lor se află leziuni ale peretelui vezical ce trebuie evidențiate endoscopic și clasificate biptic: malakoplakie, cistită polipoasă, cistită chistică, cistită glandulară, cistită foliculară cu metaplazie scuamoasă sau leucoplazie. Ele trebuie diferențiate de unele infecții specifice: tuberculoza vezicală, parazitozele vezicale, infecțiile fungice sau de cistitele neinfecțioase primitive: cistita interstițială, cistita chimică (ciclofosamidă) sau prin expunere la factori fizici (iradierea accidentală sau terapeutică).

Diagnosticul și tratamentul lor aparțin de regulă urologiei și colaborărilor urologiei cu nefrologia, bolile infecțioase, parazitologia, fiziologia, oncologia. Prezentarea lor aparține acestora.

INFECȚIILE URINARE ÎNALTE

Datorită dificultăților de diferențiere sigură a localizării înalte sau joase a ITU nu există suficiente date epidemiologice despre incidența și prevalența pielonefritei acute (PNA). Se consideră că infecțiile înalte asimptomatice sunt mai frecvente decât cele simptomatice, formele acute decât cele cronice, iar cele complicate în raport cu cele necomplicate. Denumite generic

pielonefrite (PN) infecțiile urinare înalte simptomatice se asociază frecvent cu sarcina, cu nefropatii preexistente, stări de imunodepresie sau diabet zaharat.

Tabloul clinic clasic de PNA reprezintă o modalitate frecventă de prezentare inițială sau recurentă a PNC, a uropatiilor obstructive și litiazei urinare. Infecția urinară complicată trebuie exclusă încă de la primul episod de PNA.

Etiopatogenia generală are ca elemente de bază agenții etiologici obișnuiți în infecțiile urinare joase și calea ascendentă de propagare a infecției. Colonizarea și invadarea regiunii pielocaliceale sunt dovada căii ascendente de propagare a infecției urinare și condiția definirii PN ca starea rezultată în urma infecției interstițiale renale. Posibilitatea surprinderii ascensiunii infecției urinare la nivelul ureterului (ureterită) și a bazinetului (pielită) și a diferențierii lor de tabloul clinic realizat după invadarea interstițiului renal (PN) există cel puțin teoretic, dar nu este posibilă totdeauna în practică. Descoperirea cilindrilor leucocitari și a proteinuriei tubulare permite deosebirea pielonefritei de pielită/pielocistită, dar acest criteriu nu este unanim acceptat în prezent.

Factorii favorizanți principali ai localizării înalte ai IU nu sunt aceiași cu factorii ce determină apariția localizării joase inițiale. Pentru constituirea PN un rol major îl au factorii care induc ischemie renală medulară cu risc de necroză papilară. Ca patogenie particulară se remarcă faptul că *Staph. epidermidis*, agent etiologic al ITU joase, produce ITU înaltă mai curând pe cale hematogenă asemănător rudei virulente *Staph. aureus*, provenit dintr-un focar supurativ-cutanat. Încadrarea tuturor nefritelor interstițiale infecțioase produse pe cale hematogenă uneori neasociate cu inflamația microbială descendentă a pelvisului renal în grupa pielonefritelor acute nu este strict corectă. Din aceste motive în unele tratate moderne de nefrologie PNA clasică ascendentă este prezentată distinct de NTI acută bacteriană, focală sau multifocală cu patogenie ascendentă sau hematogenă.

Pielonefrita acută necomplicată (PNAN)

Definiție: este o nefropatie acută, infecțioasă, care asociază o inflamație pielocaliceală cu una interstițială renală, cu potențial supurativ rezultată din propagarea ascendentă a unei ITU joase.

Etiopatogenia a fost prezentată în capitolul de etiologie și patogenie generală a ITU.

Frecvența PNA incomparabil mai mare la femei, este un caracter general de grup al ITU și o dovadă a provenienței joase, inițial necomplicate, a ITU.

Normalitatea morfo-funcțională a rinichiului, anterior invaziei bacteriene, caracterul relativ benign al afectării funcționale în faza de stare și absența sechelelor funcționale caracterizează PNAN și o diferențiază de PN complicată, în pofida unui tablou clinic asemănător. PN la gravidă păstrează caracterul de PNAN, în afara situațiilor de suferință renală anterioară sau dobândită în timpul sarcinii.

Leziunile histo-patologice sunt bilaterale, mai rar unilaterale sau cu predominanță unilaterală. La examenul macroscopic rinichii apar măriți de volum, au suprafața pătată prin alternanță de congestie și paloare și uneori

prezintă microabcese subcapsular. Pe secțiune se observă zone roșii sau cenușiu-albicioase cu dispoziție radiară și formă triunghiulară cu vârful către papila renală și eventual multiple abcese corticale. Mucoasa pielocaliceală este edemațiată, congestionată și acoperită cu exsudat purulent. Examenul microscopic descoperă dispunerea parcellară a leziunilor inflamatorii și purulente la nivelul interstițiului renal cu diverse grade de afectare a tubilor renali (descuamare epitelială și obstrucție tubulară). Glomerulii și vasele sunt indemne.

Manifestările clinice au un debut acut, asociind sugestiv semne generale infecțioase severe cu durere lombară intensă și variabil manifestări de cistită sau/și semne digestive.

Debutul tipic este brusc, în plină stare de sănătate, în câteva ore se constituie tabloul clinic complet. O altă modalitate de debut este prin poliuriurie și disurie, ameliorate spontan sau prin terapie, cu reapariția simptomelor însoțite de lombalgie și febră. Cistita acută ca antecedent recent (sub 6 luni) este uneori întâlnită la pacienții cu PNAN.

Febra înaltă (39°C) este însoțită de frisoane solemne, repetate și alterarea rapidă a stării generale, precum și de tabloul sindromului febril sever (cefalee, amețeli, mialgii, artralгии, adinamie). Lombalgia bilaterală sau unilaterală are caracter de renalgie acută și mai rar de colică ureterală tipică. Greața și vărsăturile, diareea și alte tulburări digestive sunt la fel de frecvente ca și manifestările urinare joase. Mult mai rar apar manifestări clinice de insuficiență cardio-circulatorie, respiratorie, hepatică, renală, cerebrală.

Modificările urinare calitative pot fi prezente de la debut: urină tulbură de la emisie, urât mirositoare (mai ales în infecțiile cu *Proteus*) și oligurie.

Semnele obținute la examenul clinic se pot împărți în reno-urinare și extraurinare. În primul grup intră manevra Giordano, durerea provocată de palparea punctelor costovertebrale, costumusculare și a abdomenului superior (atribuită bazinetului), contractura antalgică a musculaturii lombare și eventual abdominală superioară. Pot fi prezente, de asemenea, punctele ureterale dureroase și dureri spontane suprapubiene accentuate prin palpate.

Din grupul semnelor extrarenale fac parte semnele cardiovasculare și respiratorii reprezentate de tahicardia concordantă cu febra, valorile normale sau ușor scăzute ale TA, semnele deshidratării febrile, semnele neuropsihice (agitație sau apatie, obnubilare sau stare confuzională toxică), semnele suferinței hepatice toxico-infecțioase și eventual anemia hemolitică acută. Prezența sau absența semnelor de suferință inflamatorie genitală sau a sarcinii sunt de asemenea importante.

Explorările biologice arată un sindrom inflamator, infecțios cu leucocitoză, neutrofile, creșterea Proteinei C Reactive, a fibrinogenului, VSH și a celorlalți reactanți de fază acută. Anemia intrainfecțioasă precoce poate avea caracter hemolitic și toxic infecțioasă. Anemia nehemolitică preexistentă poate fi legată de IRC. Creșterea ureei și creatininei serice lipsește sau nu este importantă; valorile mari sunt datorate oliguriei și mecanismului prerenal, posibil unei insuficiențe tubulare asociate. 10-20% din cazuri au hemoculturi pozitive cu același germene ca și urocultura.

Examenul urinei reprezintă examenul paraclinic decisiv pentru diagnosticul pozitiv și etiologic al PNAN, el poate confirma localizarea înaltă a ITU și răsunsetul morfo-funcțional renal. Descoperirea bacteriuriei la examenul microscopic direct, prin colorația gram a sedimentului urinar, sau sub forma „bacteriuriei semnificative clasice” ($>10^5$ CFU/ml urină) sau de tip „low count” ($\leq 10^4$ CFU/ml) confirmă diagnosticul și identifică agentul etiologic a cărui sensibilitate la antibiotice poate fi testată ulterior. Folosirea bandetelor reactive cu test pozitiv pentru nitriți nu poate înlocui diagnosticul bacteriologic direct. Evidențierea leucocituriei semnificative asociate, crește mult valoarea semnificativă a bacteriuriei.

Semnificația de localizare înaltă a infecției crește atunci când alături de leucocite intacte și degradate, izolate și grupate, apar cilindri leucocitari, formați în tubii distali și colectori din zonele inflamate ale interstițiului renal. Alături de ei și având aceeași semnificație se înscrie proteinuria tubulară, mult sub 1 g/zi.

Cel de-al treilea semn urinar cu aceeași semnificație este scăderea densității și osmolarității maxime a urinei, excreția scăzută de uree și eventualele modificări ale excreției urinare de acizi, sodiu și apă.

O hematurie microscopică, relativ redusă și de proveniență uroepitelială (hematii fără modificări morfologice importante și neorganizată sub forma cilindrilor hematici) este frecventă dar nu obligatorie. Rareori apare o hematurie microscopică importantă sau chiar macroscopică sugerând o complicație (necroză papilară) sau caracterul complicat de la început al PNA.

Descoperirea celulelor epiteliale în număr mare, inclusiv sub forma cilindrilor epiteliali ca și prezența celulelor epiteliale din diferite etaje ale tractului urinar, poate fi folosită pentru diagnostic, inclusiv de localizare înaltă a inflamației urinare.

Alterarea funcțională renală este de regulă absentă sau puțin importantă și are caracter tranzitoriu. Deficitul de concentrare maximală a urinei și în mai mică măsură cel de acidifiere, se corelează cu localizarea predominant medulară a leziunilor de PNA și reprezintă unul din mijloacele neinvazive pentru susținerea diagnosticului diferențial de localizare înaltă a infecției.

Sindromul de IRA se constituie relativ ușor și nu este sever. El aparține patogenic sindromului clasic de azotemie extrarenală prin cloropenie produs de vărsături și diaree și mai rar prin inflamația propriu-zisă a tubilor renali.

Explorarea paraclinică imagistică este puțin folosită și redusă la un minim de investigații neinvazive: radiografia abdominală pe gol și eco-tomografia reno-uretero-vezicală. Ambele pot evidenția mărirea tranzitorie uni-/bilaterală a dimensiunilor renale. Radiografia poate informa despre prezența liti-azei radioopace (calcară, cistică). Ambele metode orientează asupra eventualelor obstrucții urinare importante și a consecințelor lor principale (în special dilatația căilor urinare). UIV, TC cu substanță de contrast, scintigrafia renală cu Galiu radioactiv nu sunt necesare pentru diagnosticul primului episod de PNAN. Biopsia renală nu are indicație dat fiind caracterul benign al inflamației și dispunerea focală a leziunilor renale.

Diagnosticul pozitiv este relativ simplu în cazurile tipice. Este importantă confirmarea lui *post factum* prin vindecare completă și definitivă după antibioterapie.

Diagnosticul diferențial poate fi laborios. Este importantă diferențierea de PNA complicată prin evidențierea factorilor favorizanți ai acesteia. Odată rezolvată această problemă și după excluderea sau confirmarea gravidității, diagnosticul diferențial are în vedere rarele infecții urinare joase care evoluează cu febră, primul puseu acut al unei pielonefrite cronice și PNA cu agenți particulari sau specifici (leptospiroze, viroze, TBC). Trei grupe de boli extrarenale intră frecvent în diagnosticul diferențial în perioada imediat următoare debutului PNAN: boli acute digestive (colecistită, apendicită, pancreatită); boli infecțioase extrarenale febrile (pneumonie bacteriană, meningită, malarie, septicemie) și afecțiunile genitale (boala inflamatorie pelvină/pelvi-peritonita, avort septic, torsiune de ovar, sarcină extrauterină complicată).

Complicațiile posibile sunt numeroase, dar rare în comparație cu ale PNA complicată; dintre acestea, mai frecvente sunt: IRA tranzitorie, abcesele renale și perirenale, determinările septice la distanță (ex. vertebrale), evoluția nefavorabilă a sarcinii, recurența pielonefritei sau cronicizarea ei.

Evoluția și prognosticul general sunt favorabile, în condițiile unui diagnostic precoce și ale unui tratament corect. Deși evoluția spontană spre vindecare a formelor ușoare este posibilă, riscul persistenței, recurenței și cronicizării infecției urinare este mare, astfel încât este obligatorie eradicarea bacteriuriei prin antibioterapie. Riscul real creat de primul episod de PNAN nu este clarificat și este necesară urmărirea atentă clinică și bacteriologică a stabilității vindecării timp de 1-2 ani. În această perioadă și cu ocazia recurențelor tardive sau hipertardive (de ordinul anilor), trebuie avută în vedere și investigată posibilitatea existenței sau apariției unor factori favorizanți, generatori de PNAC.

Tratamentul de bază al PNAN este cel antibiotic și are drept obiectiv eradicarea infecției urinare și renale. El începe cu efectuarea uroculturii și hemoculturii, și selectarea empirică a unui antibiotic cu eficacitate dovedită față de agentul etiologic (gram pozitiv sau negativ); se are de asemenea în vedere concentrarea sa tisulară și urinară, toleranța, toxicitatea renală și generală, accesibilitatea și costul. În funcție de severitatea clinică și toleranța digestivă tratamentul se poate realiza ambulatoriu sau în spital.

Tratamentul antibiotic ambulatoriu este indicat în formele ușoare sau medii la bolnavii cu toleranță digestivă bună și cu posibilități de supraveghere medicală. Se realizează cu antibiotice orale, din grupa celor folosite la tratamentul cistitei acute necomplicate la femei, în aceleași doze zilnice, dar pentru 14 zile (10-14 zile). Posibilitatea utilizării la domiciliu a medicației cu administrare zilnică unică (ceftriaxone 1-2 g/zi i.m. sau i.v.) permite inițierea terapiei ambulatorii și pentru pacienții cu intoleranță digestivă.

Tratamentul antibiotic în condiții de spitalizare este indicat în cazurile clinice severe, cu intoleranță digestivă absolută și necesitatea reechilibrării hidro-

electrolitice parenterale. Durerile lombare severe, vărsăturile incoercibile, hipotensiunea arterială, alterările conștienței sunt elemente care impun spitalizarea.

Se folosesc antibiotice cu administrare parenterală: fluorochinolone (ciprofloxacina 250 mg \times 2/zi i.m. până la maxim 800 mg/zi doză maximă); cefalosporine de generația III (ceftriaxone 1-2 g/zi i.v. lent sau în perfuzie sau i.m.); aminoglicozide (gentamicină 1,5 mg/kg corp/zi i.m. sau i.v.); imipenem cu cilastatin (250-500 mg \times 3-4/zi i.v. în perfuzie); ticarcilină clavulanat (5 g \times 3/zi i.v.) sau aztreonam (1 g \times 2-3/zi i.v. lent în perfuzie sau i.m.).

Deși există tendința de a se recurge la antibiotice cât mai acoperitoare care se concentrează în urină și rinichi, totuși o eradicare durabilă și în proporție ridicată (80-90%) a primului episod de PNAN se poate obține și astăzi prin administrarea parenterală a ampicilinei (1 g \times 4/zi) sau trimetoprim-sulfametoxazole (160-800 mg \times 2/zi în perfuzie); mai mult, aceste tratamente sunt alături de cefalosporine cele mai folosite pentru PNAN la gravide.

Aminoglicozidele se pot administra ca tratament parenteral unic sau asociate celorlalte antibiotice, în formele severe sau cu răspuns lent/nesatisfăcător la monoterapie.

Durata terapiei parenterale este de 5-7 zile și depinde de toleranța digestivă și rapiditatea răspunsului clinic. Terapia se continuă până la 14 zile, folosindu-se același antibiotic per os în situațiile când preparatul are ambele forme de administrare sau un alt antibiotic cu administrare orală selectat conform antibiogramei.

Controlul eficacității tratamentului antibiotic se face indirect prin ameliorarea clinică rapidă sau direct prin eradicarea infecției, cu uroculturi negative după primele 48-72 ore și la 7 și 30 de zile de la încheierea terapiei antibiotice. Ameliorarea clinică importantă poate coexista cu uroculturi care nu se negativează sau se repozitivează.

Urocultura pozitivă după primele 72 de ore de tratament indică ineficacitatea antibioticului și obligă la înlocuirea lui. Selectarea unui nou antibiotic se face conform antibiogramei, iar calculul duratei tratamentului se face de la începerea noului tratament.

Urocultura pozitivă după încheierea curei se încadrează ca recădere sau reinfecție (7, 30 zile). Se retratează cu o nouă cură de antibiotice, cu o durată de 14 zile pentru reinfecție și 21-28 de zile pentru recăderi. Reevaluarea încadrării PNA ca PNAN este obligatorie în cazul recăderii și facultativă pentru prima reinfecție.

Terapia antibiotică de lungă durată cu caracter de chimioterapie profilactică sau supresivă este rareori folosită în PNAN cu infecție urinară persistentă sau cu recăderi mai frecvente de 2 în 6 luni, dovedite ca necomplicate. Antibiotice, dozele și duratele sunt cele folosite pentru IU complicate.

Tratamentul general igienico-dietetic, fiziopatologic, simptomatic și al complicațiilor este cu atât mai important cu cât forma clinică este inițial mai severă, răspunsul clinic mai puțin prompt, iar posibilitatea complicațiilor mai mare. Repausul la pat este limitat la perioada de febră înaltă, dureri lombare intense sau manifestări digestive, cardiovasculare sau cerebrale. Antitermicele

electrolitice parenterale. Durerile lombare severe, vărsăturile incoercibile, hipotensiunea arterială, alterările conștienței sunt elemente care impun spitalizarea.

Se folosesc antibiotice cu administrare parenterală: fluorochinolone (ciprofloxacina 250 mg \times 2/zi i.m. până la maxim 800 mg/zi doză maximă); cefalosporine de generația III (ceftriaxonă 1-2 g/zi i.v. lent sau în perfuzie sau i.m.); aminoglicozide (gentamicină 1,5 mg/kg corp/zi i.m. sau i.v.); imipenem cu cilastatin (250-500 mg \times 3-4/zi i.v. în perfuzie); ticarcilină clavulanat (5 g \times 3/zi i.v.) sau aztreonam (1 g \times 2-3/zi i.v. lent în perfuzie sau i.m.).

Deși există tendința de a se recurge la antibiotice cât mai acoperitoare care se concentrează în urină și rinichi, totuși o eradicare durabilă și în proporție ridicată (80-90%) a primului episod de PNAN se poate obține și astăzi prin administrarea parenterală a ampicilinei (1 g \times 4/zi) sau trimetoprim-sulfametoxazole (160-800 mg \times 2/zi în perfuzie); mai mult, aceste tratamente sunt alături de cefalosporine cele mai folosite pentru PNAN la gravide.

Aminoglicozidele se pot administra ca tratament parenteral unic sau asociate celorlalte antibiotice, în formele severe sau cu răspuns lent/nesatisfăcător la monoterapie.

Durata terapiei parenterale este de 5-7 zile și depinde de toleranța digestivă și rapiditatea răspunsului clinic. Terapia se continuă până la 14 zile, folosindu-se același antibiotic per os în situațiile când preparatul are ambele forme de administrare sau un alt antibiotic cu administrare orală selectat conform antibiogramei.

Controlul eficacității tratamentului antibiotic se face indirect prin ameliorarea clinică rapidă sau direct prin eradicarea infecției, cu uroculturi negative după primele 48-72 ore și la 7 și 30 de zile de la încheierea terapiei antibiotice. Ameliorarea clinică importantă poate coexista cu uroculturi care nu se negativează sau se repositivază.

Urocultura pozitivă după primele 72 de ore de tratament indică ineficacitatea antibioticului și obligă la înlocuirea lui. Selectarea unui nou antibiotic se face conform antibiogramei, iar calculul duratei tratamentului se face de la începerea noului tratament.

Urocultura pozitivă după încheierea curei se încadrează ca recădere sau reinfecție (7, 30 zile). Se retratează cu o nouă cură de antibiotice, cu o durată de 14 zile pentru reinfecție și 21-28 de zile pentru recăderi. Reevaluarea încadrării PNA ca PNAN este obligatorie în cazul recăderii și facultativă pentru prima reinfecție.

Terapia antibiotică de lungă durată cu caracter de chimioterapie profilactică sau supresivă este rareori folosită în PNAN cu infecție urinară persistentă sau cu recăderi mai frecvente de 2 în 6 luni, dovedite ca necomplicate. Antibiotice, dozele și duratele sunt cele folosite pentru IU complicate.

Tratamentul general igienico-dietetic, fiziopatologic, simptomatic și al complicațiilor este cu atât mai important cu cât forma clinică este inițial mai severă, răspunsul clinic mai puțin prompt, iar posibilitatea complicațiilor mai mare. Repausul la pat este limitat la perioada de febră înaltă, dureri lombare intense sau manifestări digestive, cardiovasculare sau cerebrale. Antitermicele

și analgezicele în asociere cu antispastice, antiemetice și prokinetice, antiinflamatoriile și aplicarea locală de căldură sunt principalele terapii simptomatice. Administrarea de soluții micromoleculare și uneori de macromolecule este necesară în cazul suferințelor cardiovasculare sau cerebrale, la pacienții cu vărsături sau diaree, precum și în cazul oliguriei sau retenției azotate importante. Combaterea constipației și în unele cazuri alcalinizarea urinei, dieta de protecție fără alcool, cafea, condimente și un aport general de lichide pentru o diureză de 2 l/zi sunt măsuri general recomandate.

Tratamentul antibiotic și general al PNAN la gravide nu diferă semnificativ de cel prezentat anterior, iar aspectele particulare se găsesc în capitoul „*Rinichiul și sarcina*”.

PNAN la bărbați se întâlnește rar; evoluția, prognosticul și tratamentul nu diferă semnificativ de PNAN de la femei.

Rezultatul general al unui asemenea tratament combinat antibiotic, general și al complicațiilor este foarte bun. Marea majoritate a bolnavilor evoluează după prima cură terapeutică către o vindecare rapidă și definitivă. Febra se remite în 24-72 de ore, starea generală, toleranța digestivă și diureza se normalizează în decurs de 3-4 zile. Uroculturile se negativează după primele 48 de ore, iar piuria dispare în 5-7 zile. Afectarea funcțională renală și nefromegalia dispar după câteva săptămâni. O nouă cură de tratament este necesară pentru mai puțin de 10-20% din pacienți și are rezultate foarte bune ca și terapia episodului inițial. Cazurile care necesită mai multe cure de tratament, continuate sau nu prin chimioterapie profilactică, reprezintă mai puțin de 3-5% din total și cuprind aproape exclusiv PNA complicată tardiv.

Pielonefrita acută complicată

Datele epidemiologice și etiopatogenice actuale consideră pielonefrita acută complicată (PNAC) ca o formă clinică severă de PNA cu evoluție către abcedare interstițială multifocală. Ea apare la ambele sexe, cu precădere la persoanele cu reflux vezico-ureteral sever, litiază renală, necroză papilară și uropatie obstructivă. Definiția acceptată a PNAC acoperă atât noțiunea nouă de nefrită interstițială bacteriană acută focală sau multifocală, cât și noțiunea clasică de nefrită interstițială bacteriană hematogenă/descendentă și abcesul renal hematogen sau ascendent. Vindecarea cu cicatrice corticale importante este considerată caracteristică PNAC.

Etiopatogenie. Rolul etiopatogenic decisiv îl au factorii favorizanți locali și generali și nu virulența uropatogenilor. Spectrul etiologic bacterian este mai larg și cuprinde atât uropatogenii clasici cât și oportuniști și bacterii cu virulență redusă. Mecanismele de acțiune a factorilor favorizanți sunt legate de particularitățile procesului inflamator interstițial și consecințele proinflamatorii ale obstrucției urinare și ischemiei medulare renale. Acțiunea diabetului zaharat și a vârstei înaintate ca factori favorizanți sunt bine cunoscute.

Leziunile anatomopatologice pot fi uni- sau bilaterale. Rinichii au dimensiuni normale sau crescute, cu suprafață neregulată, prin colecții purulente subcapsulare. Pe secțiuni apar multiple abcese, uneori confluențe, mai rar unice sau cu arii întinse de necroză (carbuncul renal). Deschiderea colecții-

lor la suprafață produce o perinefrită supurată (abces/flegmon perinefretic). Asociat colecțiilor purulente apar striuri de culoare roșie care traversează parenchimul renal, pornind din medulara internă și papilele renale. În cazurile cu obstrucție urinară exsudatul inflamator este prezent la nivelul pelvisului și ureterelor, uneori obstructiv, cu aspect de pionefroză. Litiaza urinară, necroza papilară și chistele renale preexistente pot fi o descoperire la examenul necropsic. Leziunile microscopice inițiale sunt reprezentate de o reacție inflamatorie interstițială cu edem, infiltrat leucocitar, congestie vasculară și hemoragii. Tubii renali din focarele inflamatorii apar îngroșați, obstruați și ulterior lizați. Afectarea glomerulară și vasculară este minimă sau absentă.

Manifestările clinice sunt similare cu PNAN, dar cu unele particularități: severitatea tabloului clinic este importantă, uneori extremă, iar în prim plan pot apărea complicații majore ca IRA, urosepsisul, colaps. Manifestările clinice atribuite localizării înalte a ITU pot să fie puțin exprimate la diabetici, vârstnici și imunodeprimați, încât diagnosticul corect se realizează în momentul recurenței după un prim tratament corect și aparent eficient. La bolnavii cu litiază urinară sau vezică neurologică ITU înaltă complicată rămâne mult timp asimptomatică și brutal se instalează un tablou complet și sever de PNAC.

Explorările biologice sunt similare cu cele din PNAN. Anemia, adesea hemolitică, apare precoce, hemoculturile sunt pozitive în 30% din cazuri și se corelează cu un risc crescut de metastaze septice, vertebrale sau endocardice. Retenția azotată apare frecvent și poate fi severă, prin leziuni de nefrită interstițială bilaterală. Există modificări caracteristice diabetului, siclemiei și imunodepresiei.

Examenul urinei rămâne explorarea paraclinică decisivă pentru diagnosticul pozitiv și etiologic al ITU și pentru recunoașterea localizării înalte. Urocultura poate fi pozitivă, cu floră mixtă sau negativă în cazul abceselor renale hematogene sau perinefritei supurate. Proteinuria este mai frecventă decât în PNAN și poate fi importantă ca semn de suferință glomerulară. Hematuria micro- sau macroscopică este asociată colicii ureterale și necrozei papilare acute.

Răsunetul funcțional renal este mai sever ca în PNAN, cu ameliorare lentă sau parțială. IRA oligurică sau cu diureză conservată se suprapune, de obicei, unei IRC preexistente. Existența și severitatea IRC la un bolnav cu PNA impun căutarea factorilor agravanți și îndeosebi a celor corectabili.

Explorarea imagistică este esențială diagnosticului leziunilor renale și factorilor favorizanți locali. TC cu substanță de contrast aduce cele mai multe informații despre leziunile interstițiale. Ele apar ca zone hipodense, în formă de săgeată, imprecis delimitate cu direcție dinspre medulară spre corticală. Ectomografia renală descoperă mărirea de volum a rinichilor, zone de hipodensitate intrarenală ce nu pot fi cert atribuite supurației. Modificările urografiei IV sunt mai puțin specifice comparativ cu TC cu contrast. Scintigrafia renală cu Galiu evidențiază acumularea focală sau difuză a radioizotopului și poate fi o alternativă pentru explorarea bolnavilor care suportă greu substanța de

contrast (diabetici, vârstnici, IRC). La explorările imagistice neinvazive se adaugă, după caz, examenele endoscopice, pielo-uretero-cistografia ascendentă și descendentă, măsurătorile urodinamice și alte explorări urologice speciale.

Diagnosticul pozitiv se realizează în două etape. Prima etapă, de PNA severă, corelează datele clinice urinare cu cele generale. Etapa a doua confirmă factorii favorizanți și forma complicată de PNA. Ideal, cele două etape se suprapun în timp, dar în fapt cea de a doua etapă de diagnostic se conturează după răspunsul terapeutic nesatisfăcător și/sau apariția de complicații septice sau după recidive precoce, cu eradicarea inițială a bacteriuriei.

Diagnosticul diferențial este laborios, vizează un număr mare de stări patologice renale și extrarenale. El se bazează pe utilizarea extensivă a explorărilor paraclinice și imagistice și pe colaborarea interdisciplinară, clinică și de laborator. PNAN, ITU joasă complicată și puseele acute ale PNC pot fi cauze de abcese renale și perirenale, pionefroze sau necroze de papile renale. În același timp ele pot fi elemente de diagnostic diferențial sau complicații septice ale PNAC.

Diagnosticul diferențial al IRA și șocului toxico-septic vizează stări patologice independente sau corelate etiologic cu PNAC. Bolile digestive acute severe, bolile respiratorii bacteriene, stările patologice cardio-vasculare acute, boli genitale, eventual cu transmitere sexuală și majoritatea bolilor infecțioase febrile pot impune diagnosticul diferențial al PNAC.

Complicațiile acute și cronice sunt numeroase și se evidențiază cu variate grade de dificultate. Supurația renală confluentă (carbunculul renal) și abcesul perinefretic, necroza papilară renală și pionefroza acută, IRA sau acutizarea IRC, șocul toxico-septic (cu determinări metastatice vertebrale sau endocardice) pot apărea drept complicații redutabile.

Cronicizarea infecției, apariția sau agravarea refluxului vezico-uretral, constituirea unei HTA secundare renale și a IRC, reprezintă principalele tipuri de complicații tardive izolate sau în asociere.

Evoluția și prognosticul general sunt mult mai puțin favorabile și negativ influențate de prezența complicațiilor și îndepărtarea tardivă a factorilor favorizanți, de existența factorilor necorectabili, de starea funcțională renală preexistentă, de eficiența antibioterapiei, de urmărirea atentă și prelungită (1-2 ani) a eradicării infecției. În tot acest interval este necesară evaluarea periodică a funcției renale și a eradicării infecției.

Tratamentul de bază este antibioterapia prelungită pentru eradicarea agentului etiologic, obligatoriu asociată cu eliminarea factorilor favorizanți. De regulă tratamentul se face în spital.

Antibioterapia parenterală utilizează preparatele și dozele folosite pentru PNAN în doze adecvate funcției renale, în asocierea frecventă cu aminoglicozide. Administrarea parenterală are o durată de 5-10 zile și se continuă per os până la 14-21 zile. Cazurile particulare cu răspuns lent și risc de remanență a focarelor septice interstițiale vor primi tratament până la 4-6 săptămâni. Terapie orală folosește antibiotice, conform antibiogramei.

Controlul eficacității tratamentului etiologic se face prin uroculturi, după 2-3 zile de tratament, săptămânal pe toată durata tratamentului și la 7 respectiv 30 de zile de la terminarea tratamentului. Orice urocultură pozitivă obligă la reevaluarea etiologiei, a terapiei, a dozelor și complianței. Noul antibiotic sau asocierea de antibiotice vor fi selectate conform antibiogramei și particularităților farmacocinetice. Durata terapiei este egală cu cea a episodului inițial.

Uroculturile se vor repeta la un interval de 3-6 luni timp de 1-2 ani după eradicare. 70-80% din cazuri sunt eradicate după prima cură de antibiotice. În restul cazurilor, adeseori fără corelație cu evoluția clinică favorabilă, eradicarea nu este posibilă fără controlul factorilor favorizanți.

Pacienții cu factori favorizanți parțial corectabili sau necorectabili pot beneficia de terapie pe termen lung (6-24 luni) în scop profilactic sau supresiv, conform schemei ITU joase complicate.

Bolnavii purtători de sondă urinară beneficiază de antibioterapie pentru episoadele acute simptomatice, timp de 3-4 săptămâni. În rest, tratamentul se bazează pe schimbarea regulată a sondei, la 3-4 săptămâni, în condiții aseptice, sondajul repetat sau autosondarea, cu respectarea strictă a normelor de igienă și antisepsie.

Tratamentul complicațiilor trebuie să fie precoce și specific, cu mijloace medicale și chirurgicale. Se acordă o atenție deosebită dezobstrucției căii urinare, eliminării corpurilor străine, drenajului colecțiilor purulente, terapiei șocului și IRA.

Tratamentul general este similar cu PNAN severă.

Rezultatul general al terapiei combinate este bun sau satisfăcător, cu ameliorare vizibilă în 3-5 zile, scăderea febrei, dispariția lombalgiei și a intoleranței digestive. Ponderea cazurilor cu evoluție prelungită marcată de complicații și recurențe urinare simptomatice variază direct proporțional cu severitatea factorilor favorizanți și invers proporțional cu posibilitatea eliminării lor.

Pielonefrita acută recurentă

Reprezintă o formă clinică și evolutivă a PNAN și PNAC. Caracterul de recădere sau reinfecție al recurenței nu se corelează univoc cu una sau alta din cele două forme majore ale PNA. Pentru diagnostic pozitiv și încadrare nosologică se folosesc elementele prezentate în capitolele Cistita acută recurentă, PNAN și PNAC.

Pielonefrita cronică

Se definește ca o nefrită interstițială bacteriană nespecifică asociată cu inflamația bazinetului, având localizare renală, uni- sau bilaterală și o evoluție cronică, potențială spre IRC cu HTA. Astăzi se consideră că într-un număr important de PNC leziunile renale sunt inițiate de ITU înalte în copilărie asociate refluxului vezico-ureteral. Prezentarea pielonefritei cronice se regăsește la capitolele „Refluxul vezico-ureteral” și „Pielonefrita cronică”.

FORME ETIOPATOGENICE PARTICULARE ȘI COMPLICAȚII MAJORE ALE INFECȚIILOR URINARE

ITU de cateter

Sunt cele mai frecvente infecții dobândite în spital (nosocomiale); ele apar la pacienții cu catetere/sonde urinare temporare sau permanente.

Etiologia și patogenia acestui tip de infecție are câteva particularități: principalele bacterii sunt *Pseudomonas*, *Proteus*, *Providencia*, *Enterobacteriaceae* (*E. coli*), *Morganella* și *Enterococcus*. Patogenia se leagă de magnitudinea inoculului inițial și de colonizarea cvasi-absolută după 2 săptămâni a vezicii urinare.

Manifestările ITU de cateter pot acoperi întreg spectrul prezentat, principalele semne și simptome fiind: modificarea transparenței și apariția sedimentului în punga de urină, febra și frisoanele, alterarea stării generale, sindromul inflamator biologic și urocultura pozitivă cu piurie. Prezența durerilor vezicale și uretrale, precum și blocarea sondei vezicale sunt posibile.

Atitudinea terapeutică diferă în funcție de scopul și vechimea sondei urinare. Urocultura pozitivă la pacienții cu sondă urinară recentă, cu durată scurtă de păstrare trebuie tratată cu scop de eradicare ca orice ITU.

Sondele permanente cu uroculturi pozitive trebuie tolerate cu excepția situațiilor când există semne clinice generale și biologice de ITU. Durata terapiei este de 5-14 zile cu trimetoprim, trimetoprim - sulfametoxazole, nitrofurantoin, negram sau quinolone. Formele severe necesită antibiotic parenteral, inițial în asociere cefalosporine cu aminoglicozide sau numai cefalosporine de generația II, III cu modificarea terapiei conform antibiogramei.

Prevenirea ITU de sondă. Presupune limitarea sondajului inutil sau cu indicație relativă, folosirea unei tehnici sterile de introducere și schimbare a sondei urinare, ancorarea eficientă a sondei pentru evitarea traumatismelor uretrale, menținerea unui sistem închis și steril de drenaj, fără ca punga de drenaj să stea pe jos, asigurarea unei bune și corecte igiene a mâinilor celor care îngrijesc sonda, schimbarea promptă a sondei (dacă nu apare urina pentru 4-8 ore, sau dacă sunt semne de infecție urinară).

Pielonefrita cu Candida

Pielonefrita cu *Candida* este o infecție urinară înaltă complicată produsă de diferite specii de candida care însămânțează rinichiul pe cale ascendentă sau hematogenă.

Etiologia este cel mai frecvent reprezentată de *Candida albicans*, care în calitate de saprofit poate să populeze cavitatea bucală, vaginală și colonul.

Patogenia cazurilor constituite pe cale ascendentă recunoaște ca factori favorizanți administrarea prelungită de antibiotice cu spectru larg, existența diabetului zaharat, a stărilor de imunodepresie, inclusiv cele produse de infecția HIV și sarcină în ultimul trimestru; leziunile mucoasei vezicale produse de citostatice, iradiere sau cateterizarea vezicii urinare (care poate reprezenta o cale de introducere directă a *Candidei*) joacă adesea un rol de factor

favorizant. Ascensiunea pielocaliceală și interstițială renală a infecției este favorizată de staza urinară postobstructivă, incluzând obstrucția creată de dezvoltarea ciupercii sub formă de macrostructuri sferice care pot bloca ureterele. Constituirea leziunilor pielonefritice și riscul diseminării hematogene sunt puternic influențate de leucopenie și corticoterapie.

Pielonefrita hematogenă cu *Candida* apare în contextul așa-numitei candidiaze cronice diseminate, având deseori punct de plecare mucoasa intestinală și circulația portală, dar și de la nivelul altor mucoase, a tegumentului și endoteliului vascular lezat de proteze sau catetere. Diseminarea infecției și înșămânțarea apar consecutiv alterării integrității cutanate sau mucoase și a prezenței corpurilor străini și sunt favorizate de leucopenie și corticoterapie. Prezența concomitentă a abceselor fungice în splină și ficat are semnificație patogenică, diagnostică și terapeutică.

Diagnosticul se bazează pe descoperirea manifestărilor de PNA, frecvent ușoară sau medie, dar posibil severă cu șoc septic, îndeosebi în cazurile cu obstrucție urinară și diseminare secundară hematognă. Descoperirea agentului etiologic la examenul direct al urinei și în cultură este elementul diagnostic decisiv. Utilizarea lui este condiționată de eliminarea prealabilă a posibilităților de contaminare cu candida provenită din vagin sau existentă în urina bolnavilor cu cateter vezical și care dezvoltă o PNA nespecifică.

Pentru diagnosticul cazurilor cu înșămânțare hematogenă o importanță deosebită are descoperirea la ecografie, TC sau RMN a microabceselor renale, hepatice și splenice la bolnavii cu stare septică, leucopenie și eventual tratament cortizonic. Testele serologice nu sunt utile pentru diagnostic. În unele situații biopsia poate fi necesară pentru evidențierea directă și cultivarea *Candidaei*.

Evoluția înregistrează recăderi frecvente, iar prognosticul este mult influențat de prezența și severitatea factorilor favorizanți și de tratament.

Tratamentul necesită de regulă administrarea de Amphotericină B i.v. în doze de 0,5 - 0,7 mg/kg/zi. Fluconazol în doze de 400 mg/zi eficient în general pentru eradicarea candidaei din urină la bolnavii fără cateter vezical, nu este eficient pentru tratamentul pielonefritei. Asocierea de Flucytosină 100-150 mg/kg/zi și doze reduse de 0,3-0,5 mg/kg/zi de Amphotericină B reprezintă o alternativă terapeutică la cei care tolerează Flucytosina. Durata tratamentului este în medie de 14 zile. Scoaterea cateterelor vasculare, peritoneale sau vezicale și drenajul colecțiilor importante, irigația vezicală cu Amphotericină B timp de 5 zile ca și tratamentul celorlalte localizări sunt măsuri comune aplicate. Tratamente speciale pot fi necesare la cei cu infecție HIV și în cazurile de recidive. Profilaxia cu Fluconazol, îndeosebi la neutropenici, a dat rezultate variabile.

Pielonefrita emfizematoasă (PNA cu anaerobi)

Este o PNAC dezvoltată aproape exclusiv la bolnavii cu diabet zaharat și are ca element distinctiv prezența gazelor la nivel renal și peri-renal.

Etiologia este reprezentată de diferite specii de Clostridii (*Clostridium perfringens* îndeosebi), dar și de streptoci sau alți anaerobi gazogeni.

Patogenia este comună cu a celorlalte PNAC, calea ascendentă fiind regula, iar cea hematogenă posibilă. Existența obstrucției urinare, a litiazei și, mai ales, a diabetului zaharat dezechilibrat și complicat sunt obligatorii.

Manifestările clinice sunt cele ale PNAC severe asociată cu complicații metabolice până la comă și semne de suferință cardiovasculară.

Examenul obiectiv al regiunii abdominale și lombare poate evidenția deformări prin bombare localizată unilateral, durere și apărare musculară, precum și eventualele crepitații produse de emfizemul subcutanat netraumatic (în cazul extinderii perirenale a infecției). Sunt prezente de asemenea HTA, oliguria și alte semne ale insuficienței renale.

Examenale paraclinice descoperă piurie, cilindri leucocitari, proteinurie importantă, glicozurie și hiperglicemie, leucocitoză și retenție azotată. Agenții etiologici pot fi detectați la examenul direct al urinei și în uroculturi sau hemoculturi realizate în condiții corespunzătoare pentru creșterea anaerobilor. Urina conține frecvent candida și alți fungi cu semnificație variată (contaminare, suprainfecție sau floră mixtă).

Diagnosticul pozitiv și diferențial are ca element de bază descoperirea de gaze în rinichi sau perirenal la un diabetic cu semne de PNAC severă. Ecografia evidențiază dilatația tractului urinar produsă prin obstrucție urinară și adeseori litiază urinară. Prezența concomitentă sau în antecedente a altor 3 tipuri de infecții poate fi importantă pentru diagnostic: colecistita emfizematoasă, mucormicoza rinocerebrală și otita externă malignă cu piocianic.

Evoluția și prognosticul sunt nefavorabile, cu mortalitate ridicată de până la 80% din cazuri. Recidivele sunt posibile în cazul persistenței factorilor favorizanți.

Tratamentul etiologic se realizează cu Penicilină G în doze mari (20 milioane/zi, i.v.) asociat cu metronidazol în administrare i.v. (1 g × 3/zi), clindamicină (600 mg/zi, i.v.) în cazurile rezistente la penicilină. Durata tratamentului este de 2-4 săptămâni.

Pot fi necesare drenajul colecțiilor renale, perirenale sau de vecinătate, ridicarea obstrucției urinare și eliminarea litiazei urinare și în unele cazuri nefrectomia.

Tratamentul diabetului, tratamentul general și al complicațiilor fac parte, de asemenea, din strategia terapeutică.

Pielonefrita din leptospiroză

Este o nefrită interstițială acută asociată cu necroză tubulară renală produsă de invadarea rinichiului de leptospire, multiplicare în sânge și celulele endoteliale capilare.

Etiologia este constituită de infecția cu genul leptospirae. Rezervorul natural este constituit de peste 160 de specii de mamifere, celulele epiteliale tubulare fiind locul unde se multiplică germenii și unde pot supraviețui mulți ani.

Patogenia leziunilor și alterărilor funcționale renale are la bază o vasculită sistemică și renală (de unde leptospirele migrează în interstițiul renal și epitelii tubilor renali) și hiponatremia secundară tulburărilor de permeabilitate și deshidratării; în final se produce scăderea perfuziei renale și necroză tubulară ischemică.

Manifestările clinice ale nefropatiei apar în formele severe de boală (boala Veil) produse de *Leptospira ictero-hemoragică/Copenhageni*. Tabloul clinic al IRA apare în a doua săptămână de boală și este asociat cu icter hepatocelular sever și manifestări hemoragice (epistaxis, purpură, echimoze, hemoragii digestive sau meningeale). Această triadă coexistă cu manifestări de suferință severă din partea tuturor organelor sau țesuturilor, mergând până la șoc septic, detresă respiratorie acută, MSOF - insuficiență acută multiorganică.

Semnele de laborator ale nefropatiei sunt reprezentate de leucociturie cu cilindri leucocitari, hematurie (micro- sau macroscopică), proteinurie cu cilindri hialini sau granulari, azotemie și alte semne de IRA. Ele se asociază cu celelalte semne de laborator ale leptospirozei: leucocitoză, trombopenie, VSH crescut, hiperbilirubinemie cu creșterea fosfatazei alcaline și creatinikinazelor, creștere moderată a transaminazelor, prezența de proteine și leucocite în LCR. Din urină se pot izola și cultiva leptospire.

Diagnosticul pozitiv se bazează pe manifestările amintite: insuficiență renală, icter hepatocelular și sindrom hemoragipar. Pot fi importante pentru diagnostic profesia bolnavului (agricultor, veterinar, instalatori care lucrează în canalizare), contactul cu apa infectată în timpul activităților recreative.

Diagnosticul etiologic de certitudine se bazează pe izolarea leptospirei din sânge sau LCR în primele 10 zile, din urină mult timp după prima săptămână de boală, posibil din alte țesuturi sau lichide tisulare sau în demonstrarea seroconversiei sau a creșterii titrului de anticorpi specifici din a doua săptămână de boală.

Diagnosticul diferențial se face cu toate stările febrile severe și prelungite (pneumonii, HAV, gastroenterite infecțioase) sau cu febrele hemoragice cu sindrom renal.

Evoluția și prognosticul sunt în general favorabile, cu recuperare totală chiar și după IRA prelungită. Starea de purtător și eliminator urinar de leptospire este tranzitorie, deși poate dura mai multe luni. Excepțional leziunile tubulo-interstițiale sunt severe, ireversibile sau evolutive, decesul producându-se prin șoc septic.

Tratamentul antibiotic este considerat util chiar și când tratamentul se începe tardiv. Pentru formele severe se administrează i.v. Penicilină G (1,5 milioane \times 4/zi), ampicilină (1 g \times 4/zi), amoxicilină (1 g \times 3/zi) sau eritromicină (0,5 g \times 4/zi). O reacție de tip Jarisch-Herxheimer este posibilă, dar rară. Pentru formele ușoare de boală se folosesc aceleași antibiotice administrate per os, precum și doxiciclina (100 mg \times 2/zi) timp de 7-10 zile.

Formele severe de boală cu afectare renală necesită corectarea dezechilibrului hidro-electrolitic, echilibrarea cardiovasculară și hepatică,

supravegherea și protecția funcțiilor respiratorii și a suferinței cerebro-meningee. Pot fi necesare de asemenea dializa, transfuziile de trombocite și tratamentul hemoragiilor.

Tratamentul profilactic folosește doxiciclina 200 mg/săptămână și în mai mică măsură vaccinarea persoanelor cu risc.

Pielonefrita acută și necroza papilară renală

Menționarea necrozei papilelor renale printre formele particulare ale infecțiilor urinare înalte complicate este justificată de aspectul histologic cu prezența infiltratului inflamator acut, bogat în leucocite, caracteristic pielonefritelor acute. Acesta poate avea un rol favorizant important și chiar determinant în producerea sau agravarea ischemiei și a necrozei consecutive de la nivelul papilelor și medularei renale.

Tabloul clinic de pielonefrită acută severă asociată cu o colică reno-ureterală, hematurie macroscopică și IRA constituie cea mai frecventă formă clinică de prezentare a necrozei papilare la diabetici, la cei cu stază urinară, cu nefropatie analgezică sau siclemie, precum și în unele cazuri de ischemie renală hipertensivă, aterosclerotică sau vasculitică. Rareori necroza papilară renală apare în LED și boala hepatică alcoolică. Alte forme clinice prin care se poate exprima necroza papilelor renale sunt forma dureroasă (colică ureterală), forma hematurică (macroscopică), asimptomatică sau cea manifestată prin constituirea IRC.

În toate formele clinice evidențierea în urină a fragmentelor de papilă renală (macro- sau microfragmente) reprezintă o confirmare directă a necrozei papilare. Metodele imagistice identifică necroza papilară și localizarea sa uni- sau bilaterală.

Mecanismele patogenice, contextul clinic particular, mijloacele de diagnostic și tratament sunt prezentate odată cu bolile în care necroza papilelor renale reprezintă o complicație mai frecventă (diabet zaharat, nefropatie interstițială cronică toxică prin abuz de analgezice, siclemie).

Abcesele renale și perirenale. (Pionefritele și perinefritele supurate)

Abcesele renale și perirenale sunt colecții purulente unice sau multiple dezvoltate în parenchimul renal sau țesutul gras perirenal, de regulă unilateral. Prezentarea împreună a celor două entități clinice clasice, abcesul renal (antrax, carbuncul, pionefrită) și abcesul perirenal (flegmon perirenal, perinefrită supurată) este justificată de elementele comune de etiopatogenie, diagnostic și tratament.

Etiologia cea mai frecventă este reprezentată de *E. coli*, *Proteus*, *Klebsiella* (pe cale ascendentă), *Staph. aureus* și diferite specii de *Candida* (exclusiv pe cale hematogenă, *Staph. aureus* și ambele căi *Candida*). Infecția cu floră mixtă este de asemenea posibilă și se realizează întotdeauna pe cale ascendentă.

Patogenia dominantă (75% din cazuri) este legată de o PNA ascendentă complicată, în care agentul patogen invadează corticala renală pornind

din medulară și folosind atât spațiul interstițial renal comun cât și calea vaselor limfatice. Zonele de necroză septică subcapsulară se pot deschide în spațiul perirenal producând un abces localizat (mai ales polar) sau difuz (flegmon). După depășirea fasciei perirenale supurația se poate extinde în sus subdiafragmatic, în jos (pelvis), posterior (psoas) sau anterior (peritoneu). Principalul factor de risc pentru PNAC inițială este litiaza renală generatoare de obstrucții și flora producătoare de urează (Proteus). Anomaliile structurale renale, sechelele unor intervenții urologice și diabetul zaharat au fost de asemenea incriminate. Pentru infecția cu Candida riscul principal îl constituie stările de imunopresie, antibioterapia, corticoterapia prelungită și obstrucția urinară produsă de macroagregatele miceliene.

În aproximativ 25% din cazuri patogenia incriminează bacteriemiile, îndeosebi stările septicemice bacteriene sau fungice cu punct de plecare cutanat, osos (osteomielită), prostatic sau endocardic și însămânțare hematogenă renală și rareori direct perirenală.

Inocularea mediată de traumatismele penetrante (inclusiv cele chirurgicale), direct sau prin intermediul unor hematoame suprainfectate, de supurații ale organelor și țesuturilor învecinate sau vehicularea unor germeni prin circuitul enterorenal, reprezintă căi și patogenii mai rare ale abceselor renale și perirenale.

Manifestările clinice principale sunt cele obișnuit întâlnite în PNAC și au ca particularitate frecvența mare a tablourilor clinice incomplete, atipice sau nespecifice.

Durerea lombară sau abdominală, cu sau fără iradiere în regiunea inghinală sau membrul inferior și febră înaltă /moderată (absentă în 30-50% din cazuri) sunt manifestările cele mai comune. Alterarea variabilă dar progresivă a stării generale se poate asocia cu urină limpede și semne de suferință pleurală, peritoneală sau psoită. Examenul obiectiv poate evidenția împăstarea unei lombe cu contractură musculară și edem cutanat, precum și eventualele puncte de plecare ale infecției (cutanat, osos, prostatic).

Examenul de laborator al urinei poate evidenția semnele obișnuite ale PNA eventual cu germeni producători de urează, dar și piurie sterilă sau urină normală (abces perirenal).

Examenele biologice evidențiază sindromul inflamator sistemic și eventual hemocultură pozitivă, hiperglicemie, retenție azotată.

Explorarea imagistică apelează la eco-tomografie renală și tomografie computerizată abdominală, capabile să evidențieze direct prezența colecțiilor renale și perirenale și să dirijeze puncția în scop terapeutic sau diagnostic. Radiografia renală simplă și UIV pot fi utile; cu indicații speciale se pot utiliza scintigrafia cu Galiu radioactiv și arteriografia renală.

Diagnosticul se bazează pe datele clinice și paraclinice enumerate mai sus. Nu rareori este sugerat de persistența febrei la o PNA peste 4-5 zile de tratament antibiotic corect. Alteori diagnosticul este tardiv datorită tabloului clinic incomplet sau atipic, a reactivității scăzute a bolnavilor (vârstă înaintată, diabet zaharat sau stărilor de imunodepresie).

Diagnosticul diferențial vizează cu precădere toate ITU înalte, dar și boli infecțioase sau neoplazice abdominale, toracice, genitale și chiar urinare.

Tratamentul asociază antibioterapia obișnuită în PNAC și adecvată etiologiei cu germeni gram negativi sau pozitivi, cu drenajul percutan sau chirurgical al colecțiilor purulente, iar în unele cazuri chiar nefrectomie unilaterală polară sau totală. Corectarea medicală sau chirurgicală a factorilor de risc este întotdeauna obligatorie.

Pionefroza

Pionefroza reprezintă o supurație pielocaliceală asociată cu o necroză septică localizată sau difuză a parenchimului renal la bolnavi cu distensie pielocaliceală importantă și adeseori perinefrită.

Etiopatogenia are ca elemente determinante virulența crescută a unor agenți patogeni obișnuiți în ITU înalte și rezistență scăzută a parenchimului renal datorată nefropatiei obstructive acute sau cronice. Ischemia renală secundară hidronefrozei obstructive reduce rezistența față de multiplicarea germenilor la nivel pielocaliceal și renal și împiedică reacțiile de regenerare care însoțesc și urmează inflamației dezvoltată în structuri normal irigate. Ischemia explică în mare măsură caracterul necrotic și purulent al inflamației pelvicaliceale și al papilitei cu evoluție extensivă spre medulară și restul parenchimului renal. În final, adesea rapid, rinichiul își reduce mult grosimea, transformându-se într-o pungă de puroi care comunică larg cu calicele și pelvisul renal dilatat.

Manifestările clinice principale sunt reprezentate de febră, frisoane repetate, dureri lombare sau abdominale uni-/bilaterale, piurie macroscopică eventual rău mirositoare. Nefromegalia dureroasă apare mai frecvent și este mai importantă decât în celelalte PNA ea poate fi greu de descoperit datorită apărării musculare lombare și abdominale și a edemului lombar generat de perinefrita asociată. HTA acută și IRA oligurică sunt adeseori prezente.

O simptomatologie subiectivă mai ștearsă cu subfebrilitate sau chiar afebrilitate asociată cu semne de alterare progresivă, severă a stării generale, piurie și nefromegalie se constată frecvent la persoanele vârstnice, diabetici sau la persoane cu imunosupresie, antibioterapie și corticoterapie prelungite.

Examenul urinei confirmă piuria și evidențiază bacteriuria semnificativă, eventual cu floră mixtă. Hematuria apare frecvent, uneori macroscopică, asociată cu colica ureterală în cazul necrozei papilare sau mobilizare de calcul. Proteinuria este întotdeauna prezentă și de regulă importantă.

Examenul biologic evidențiază leucocitoză și alte elemente ale sindromului inflamator sever, retenție azotată și posibil hemoculturi pozitive.

Explorarea paraclinică este esențială pentru diagnosticul pozitiv, precum și pentru diagnosticul diferențial cu alte ITU înalte complicate, cu abcese renale și perirenale sau supurațiile de vecinătate.

Radiografia reno-vezicală simplă poate evidenția litiaza urinară; ecotomografia reno-uretero-vezicală și TC permit evidențierea dilatației tractului urinar, distrugerile de parenchim și eventual distrucțiile de parenchim renal. TC cu substanță de contrast reprezintă principalul mijloc pentru diferențierea

de nefrita interstițială; UIV efectuată după ameliorarea stării clinice evidențiază rinichiul mut urografic și informează asupra stării rinichiului contralateral. Explorarea radioizotopică inclusiv cu Galiu radioactiv, RMN, explorarea endoscopică și cateterizarea percutană a tractului urinar dilatat pot fi, de excepție, utile.

Evoluția și prognosticul general pot fi severe într-o proporție importantă a cazurilor datorită complicațiilor acute (șoc septic, IRA) sau cronice (PNC, IRC în afectările bilaterale).

Tratamentul asociază obligatoriu intervenția chirurgicală sau drenajul percutan cu antibioterapia prelungită 2-6 săptămâni și tratamentul general de susținere și reechilibrare. Nefrectomia unilaterală este adeseori necesară. Nefrostomia chirurgicală de drenaj, mai ales ca prim moment terapeutic, poate fi înlocuită prin drenaj percutan. O serie de intervenții chirurgicale sau nechirurgicale (litotripsia) pot fi folosite pentru corectarea obstrucției urinare și recuperare funcțională renală. Antibioterapia de lungă durată în scop profilactic sau supresiv este frecvent necesară în continuarea celei cu scop de eradicare a infecției.

Urosepsis (septicemia de cauză urinară)

Urosepsisul este un sindrom inflamator infecțios sistemic cu evoluție posibilă spre șoc septic provocat de o ITU complicată.

Etiologia este reprezentată de germeni gram-negativi și explică de ce denumirea de urosepsis acoperă în mare măsură noțiunea clasică de septicemie cu gram-negativi. Bacteriile gram-pozitive (Staph. aureus și enterococul) și fungii (Candida) pot fi, de asemenea, agenți etiologici.

Patogenia implică pătrunderea (neobligatorie) în sânge a agenților etiologici viabili (bacteriemie) și efectele inflamatorii sistemice generate de aceștia sau toxinele lor. Absența hemoculturilor pozitive în 30-50% din cazuri subliniază rolul toxinelor în declanșarea răspunsului inflamator sistemic; acesta poate fi direct citopatic (pe endoteliul vascular) și mai ales indirect prin declanșarea răspunsului celular al organismului cu producerea de citokine proinflamatorii, activarea complementului și a coagulării. Aceste fenomene sunt urmate de apariția vasodilatației, de pierderi capilare de lichide, coagulare intravasculară diseminată, depresie miocardică și hipoperfuzie tisulară generatoare de acidoză, suferință renală, hepatică și cerebrală, hipotensiune arterială și colaps ireversibil.

Deși orice localizare a ITU se poate complica cu urosepsis, acesta este mai frecvent în PNAC, la bolnavii cu stază urinară, litiază sau catetere urinare, la cei cu abcese renale, perirenale sau pionefroză, diabetici, vârstnici, imunodeprimați sau aflați sub corticoterapie sau antibioterapie prelungită.

Diagnosticul se bazează pe descoperirea și folosirea a trei grupe de manifestări:

Manifestările clinice și paraclinice ale infecției urinare, cu sau fără hemoculturi pozitive cu același germene ca și hemocultura. Tulburările pot fi puțin exprimate sau șterse la vârstnici, persoane debilitate sau imunodeprimați.

În al doilea grup sunt semnele răspunsului inflamator sistemic (febra, frisoanele, uneori subfebrilitate sau afebrilitate), tahipnee (cu sau fără alcaloză respiratorie), tahicardie, leucocitoză sau leucopenie.

În al treilea rând sunt semnele șocului septic cu hipotensiune, acidoză lactică și disfuncție multiorgan.

Diagnosticul diferențial vizează septicemiile (șocul septic) cu punct de plecare pulmonar, abdominal sau genital și condițiile patologice sistemice cu șoc neinfecțios (pancreatită acută, traumatisme, tromboembolismul pulmonar, șocul anafilactic, hemoragiile masive).

Evoluția și prognosticul sunt condiționate de precocitatea diagnosticului și tratamentului. Urosepsisul reprezintă aproximativ 1/3 din totalul septicemiilor și șocurilor septice la bolnavii spitalizați și se asociază cu o mortalitate ridicată de până la 50% (îndeosebi când apare asocierea cu ITU nosocomiale).

Tratamentul vizează infecția urinară, șocul și răspunsul inflamator sistemic. Antibioterapia este inițiată empiric și cât mai acoperitoare pentru germeni gram-pozitivi și gram-negativi (și în funcție de situație) pentru fungi și anaerobi. Ulterior ea este dirijată de sensibilitatea germeilor din uro- și hemocultură. Dezobstrucția și evacuarea colecțiilor sau corpurilor străini pot fi necesare concomitent cu antibioterapia. Tratamentul șocului se realizează obligatoriu în serviciile de terapie intensivă. Mijloacele de influențare directă și indirectă a răspunsului inflamator sistemic (corticosteroizi, inhibarea endotoxinelor, blocarea citokinelor proinflamatorii) se află de abia în stadiu de cercetare și experimentare clinică.

BIBLIOGRAFIE SELECTIVĂ

- BALLOW C., SCHENTAG J. J.- Trends in antibiotic utilisation and bacterial resistance. Report of national nosocomial resistance surveillance group, *Diagn. Microbiol. Infect. Dis.*, 1992;15 (suppl.): 37-42.
- BRENNER B. R., RECTOR F. C.- The Kidney. Philadelphia, London, Toronto, Montreal, Sydney, Tokio: W. B. Saunders Comp., 1991.
- BRUMFITT W., HAMILTON-MILLER J. M.- Consensus viewpoint on management of urinary infections, *J. Antimicrob. Chemother.*, 1994, 33:147-153.
- CEAUȘU E., CIOCĂLTEU AL., GEAVLETE P., FULGA I.- Nefrologie, Edit. Infomedica, 1997.
- CIUREA T., MOȚA E., CIUREA P. et al - Factorii de risc ai infecțiilor urinare într-o clinică de medicină internă, *Nefrologia*, 1997, 2:125-128.
- CRAMER D.- Recurrent urinary tract infection: new theories and old remedy, *Ann. Intern. Med.*, 1998; 128:333-334.
- EGAWA S., UTSUNOMIYA T., UCHIDA T. et al - Emphysematous pyelonephritis, urethritis and cystitis in a diabetic patient, *Urol. Int.*, 1994, 52:176-178.

- HOFFER D. - Control and duration of therapy in complicated UTI. With special consideration of C-reactive protein, *Infection*, 1994; 22:53-54.
- KUNIN C. M.- Urinary tract Infections Detection and Management, 5th ed., Baltimore, Williams & Wilkins 1997.
- MEYRIER A., CONDAMIN MC.- Description clinique de la pyelonephrite aigue, *Rev. Prat.*, 1993; 45: 1951-1961.
- MOHLEY H. L. T., WARREN J. W. - Urinary tract Infections, Molecular Pathogenesis and Clinical Management. Washington DC, ASM Press., 1996.
- SCHRIER RW. - Manuel of Nephrology 4-th ed., Little Brown And Co, 1995.
- STAMM W.E., HOOTON T.M - Management of urinary tract infections in adults. *New. Engl. J. Med.*, 1993;1:328-329
- STROESCU V. - Bazele farmacologice ale practicii medicale. București, Edit. Medicală, 1995.
- URSEA N. - Tratat de nefrologie, Edit. Artprint, 1994.
- URSEA N., DOGARU G., COMAN M. - Infecțiile tractului reno-urinar. Edit. Fundația Română a Rinichiului, 2000.
- ***Harrison's principles of internal medicine, ed. 14, vol. I, 1998. Mc Graw Hill, International edition.
- ***Oxford Textbook of Clinical Nephrology, vol. III, Oxford Medical Publishers, 1992.
- ***Urinary tract infection. The Medical Clinics of North. America, 1991; vol. 75:2.

CAPITOLUL VI

PIELONEFRITA CRONICĂ

Prof. Dr. ION I. COSTICĂ, Dr. ANCA RĂȘINĂ, Dr. ARABELA LUMINIȚA RADU

Definiție și terminologie	243	Diagnostic	253
Epidemiologie	244	Diagnosticul pozitiv	253
Etiopatogenie	245	Diagnosticul diferențial	253
Germeii	245	Forme clinice de PNC	254
Factorii favorizanți	246	Pielonefrita xantogranuloma-	
Mecanismele naturale de apă-		toasă	254
rare	247	Malakoplakia	254
Patogenia PNC	247	Complicații	256
Morfopatologie	248	HTA secundară	256
Macroscopic	248	IRA	256
Microscopic	248	IRC	256
Tablou clinic	249	Necroza papilară	256
Anamneza	249	Litiaza renală	256
Manifestările generale	249	Perinefrita sclerolipomatoasă	
Manifestările urinare	249	Bacteriemia	256
Manifestările cardio-vascu-		Risc crescut de preeclampsie	
lare	250	Evoluție și prognostic	256
Manifestările clinice diverse		Tratament	257
Manifestările clinice diverse	250	Măsuri generale	257
Examenul fizic	250	Tratamentul chimioterapic și antibiotic	257
Examene paraclinice	250	Tratamentul HTA	259
Examene de laborator	250	Tratamentul urologic	259
Examenul urinei	250	Tratamentul imunomodulator	260
Probele funcționale renale	251	Tratamentul simptomatic și fiziopatologic	260
Explorările sanguine	251	Tratamentul PNC la gravide	260
Examene imagistice	251	Bibliografie selectivă	260
Explorarea radiologică	251		
Explorările izotopice	252		
Tomografia computerizată	252		
Ecografia renală	252		
RMN	252		
Biopsia renală	252		

DEFINIȚIE ȘI TERMINOLOGIE

Pielonefrita cronică (PNC) reprezintă o inflamație cronică, de cauză infecțioasă, a interstițiului renal și a sistemului pielocaliceal. Frecvent, în ter-

minologia medicală modernă, PNC clasică denumită "atrofică" este considerată o consecință cvasi-exclusivă a suprainfectării unei nefropatii severe în perioada copilăriei.

EPIDEMIOLOGIE

Datele epidemiologice actuale provin îndeosebi din studii clinico-bacteriologice, necropsice și în ultimul timp din cercetarea etiologiei IRC terminale. Aceste studii demonstrează o frecvență dependentă de vârstă și sex a bacteriuriei semnificative, ca important determinant al infectării urinei și parenchimului renal. Prevalența infecțiilor urinare în raport cu vârsta și sexul este reprezentată în tabelul I.

TABELUL I

Prevalența infecțiilor urinare			
	Vârsta (ani)	Bărbați (%)	Femei (%)
Nou-născuți	0-1 lună	2,7%	0
Preșcolari	1-6 ani	0,5%	2-4,5%
Școlari	6-12 ani	0,3%	2%
Adulți	20-60 ani	1-2%	3-7%
Gravide	-	-	30% (trim. II și post partum)
Vârstnici	60-70 ani	7%	15%
	70-85 ani	15%	2%
	> 85 ani	14%	30%

Infecția urinară (IU), după Wildbalz ar fi pe locul întâi dintre toate infecțiile. Cei mai mulți autori o situează pe locul doi, după infecțiile respiratorii, dar incidența reală a IU este greu de stabilit deoarece cele mai multe rămân asimptomatice. Cea mai bună metodă de depistare a bacteriuriei semnificative (>100 000 germeni/ml) într-o populație dată este tehnica *deep-slide* acceptată de epidemiologi și bacteriologi, pe baza căreia s-a stabilit că bacteriuria crește cu vârsta, cu numărul de sarcini la femei și este mai frecventă la clasele sociale defavorizate, cu grad deficitar de igienă personală.

La copilul sub 4 ani prezența IU face necesară cercetarea existenței unei malformații urinare, iar la bărbații peste 50 ani investigarea unui eventual obstacol uretro-prostatic.

La copiii IU și PNC sunt frecvent corelate cu *refluxul vezico-ureteral* (RVU) și *intrarenal*. Pielonefrita cu reflux vezico-ureteral se caracterizează prin semne de infecție urinară și pusee de disfuncție tubulară. Prevalența RVU variază între 0,4-1,8% la copiii sănătoși și tinde să dispară odată cu vârsta, prin creșterea segmentului intravezical al ureterelor. Refluxul intrarenal la copiii infectați urinar este sub 10%, valorile cele mai mari înregistrându-se la copiii sub 1 an.

PNC este o importantă cauză de patologie nefrologică reprezentând aproximativ 1/3 din bolile renale. După datele înregistrate de Asociația Europeană de Dializă și Transplant (EDTA), 22% dintre bolnavii dializați cronic au PNC ca substrat al IRC.

ETIOPATOGENIE

În etiologia PNC se poate lua în discuție pierderea echilibrului între factorii determinanți, germenii, asociați cu diverși factori favorizanți sau predispozanți, pe de o parte și factorii naturali, de apărare ai organismului, pe de altă parte.

Germenii implicați sunt în general bacili gram negativi și în special *Escherichia coli*, ca și în celelalte infecții urinare (IU). Infecțiile cu enterococi sunt mai puțin frecvente, dar mai prelungite. Infecțiile cu germeni anaerobi se întâlnesc la vârstnici, tarați, bolnavi cu anomalii morfofuncționale urinare, caterizați vezical, putând produce, pe lângă PNC, cistite recidivante și abcese perirenale, periuretrale sau prostatice. Infecțiile urinare cu piurie masivă se datorează frecvent infecției tuberculoase, care determină pielonefrită progresivă. Fungii pot produce în special abcese renale.

TABELUL II

Incidența agenților microbieni implicați în PNC

<i>Germen</i>	<i>Sarre</i>	<i>Legrain</i>	<i>Ursea</i>
<i>Escherichia coli</i>	32,8%	60%	68,5%
<i>Enterococcus</i>	32,6%	10%	4,6%
<i>Streptococcus</i>	9,3%	-	0,4%
<i>Proteus mirabilis</i>	7,2%	10-20%	3,6%
<i>Klebsiella</i>	4,2%	5-10%	12,3%
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	3,8%	5-10%	1,8%
<i>Staphylococcus aureus</i>	2,6%	2,5%	0,5%
<i>Alkaligenes</i>	2,2%	-	1,4%
<i>Aerobacter cloacae</i>	2,6%	-	1,6%

Sursa cea mai importantă a infecțiilor urinare o constituie intestinul. Căile posibile de pătrundere a germenilor sunt cea ascendentă, retrogradă, cea mai frecventă, calea hematogenă, mai rară și cea limfatică, greu identificabilă.

Calea ascendentă este susținută de identitatea germenilor izolați din urină cu cei care colonizează intestinul, perineul, vestibulul vaginal și uretra anterioară. Bacteriile vii au capacitatea de a urca în tractul urinar când debitul urinar scade sub 2,5 ml/min. Mecanismul este favorizat la femei de lungimea mai mică a uretrei și proximitatea vestibulului vaginal, la bărbat de prezența afecțiunilor prostatice, iar la ambele sexe de proximitatea orificiului anal și manevre instrumentale.

Calea hematogenă este specifică pentru *Staphylococcus aureus*, *Salmonella species*, *Mycobacterium tuberculosis*, fungi (*Candida* putând însă infecta urina și prin mecanism ascendent). Această modalitate se întâlnește la nou-născuți, imunodeprimați și în septicemii.

Calea limfatică este susținută de existența legăturilor limfactice comune rinichilor și intestinului, în special ale rinichiului drept cu cecul și apendicele.

Factorii favorizanți, predispozanți și de întreținere ai infecției urinare din PNC sunt refluxul vezico-ureteral (RVU), factorii obstructivi ce generează urostază și uropatie obstructivă, diverși factori anatomofuncționali renali și ai căilor urinare etc.

Refluxul vezico-ureteral, consecința insuficienței dezvoltării a joncțiunii ureterovezicale, duce în timp la nefropatie de reflux, a doua cauză de IRC ca frecvență. Prezența RVU determină recurența infecțiilor urinare, ambii factori conlucrând la apariția PNC. Este de menționat intricarea factorilor genetici în apariția RVU și respectiv PNC, în sensul că 39% din bolnavii cu RVU au genotip HLA A3. RVU poate determina leziuni specifice de pielonefrită cronică și în absența infecției urinare prin factori urodinamici, cum ar fi: creșterea presiunii intravezicale (prin contracții în timpul fazei de umplere, datorită instabilității detrusorului), și dissinergie sfincteriană, ambele generând creșterea presiunii în amonte și ischemie renală secundară.

În fig. 1 sunt reprezentate schematic mecanismele de progresie spre IRC în nefropatia de reflux (după Bayley și colab., citat de Ursea).

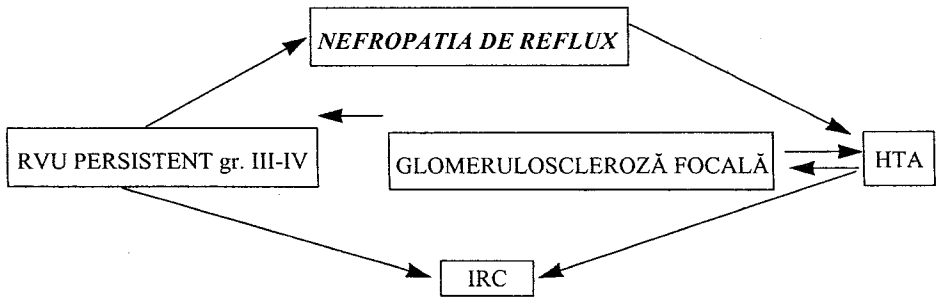


Fig. 1

Este important de menționat că 64% dintre HTA apărute în copilărie se datorează nefropatiei de reflux.

Urostaza și uropatia obstructivă apar secundar obstacolelor uni- sau bilaterale, complete sau parțiale, situate la orice nivel pe tractul urinar.

Factorii anatomo-funcționali renali ce predispun la apariția infecțiilor sunt: vascularizația abundentă, absența macrofagelor, mobilitatea scăzută a PMN, vulnerabilitatea medularei la infecții datorată hipertoniilor marcate (de

800-1 200 mOsm/l) și concentrației crescute de NH_4^+ etc. Corticala are, din contră, osmolaritate scăzută și este parțial protejată de infecție.

Alți factori predispozanți pentru IU sunt: vârsta, sexul feminin, graviditatea, factorii genetici, anomalii congenitale, diabetul zaharat, modificările de pH urinar, istoric de manevre instrumentale în sfera urogenitală.

Bacteriuria la vârstnic este însoțită de o scădere a $\text{Cl}_{\text{creatinină}}$ cu 20%, față de numai 5% la nonbacteriurici.

Prezența excidentului de epiteliu scuamos, extrem de receptiv la infecție, la nivelul uretrei distale feminine comparativ cu cea masculină explică și ea frecvența crescută a IU la femei (tabelul III).

TABELUL III

Tipurile de epitelii urinare după localizare și sex

Localizare	Femei	Bărbați
Papile și calice, bazineț, ureter, vezică	Epiteliu columnar	Epiteliu columnar
Col vezical, uretră proximală	Epiteliu de tranziție	Epiteliu de tranziție
Uretră distală	Epiteliu scuamos	Epiteliu columnar
Orificiu uretral	Epiteliu scuamos	Epiteliu scuamos

Valorile extreme ale pH-ului urinar favorizează infecția; infecțiile cu germeni gram negativi ureazo-pozitivi alcalinizează urina, în timp ce în tuberculoză pH-ul este acid.

Mecanismele naturale de apărare sunt reprezentate de existența unui flux urinar normal (>2 ml/min), integritatea fizică a căilor urinare, integritatea morfofuncțională a detrusorului vezical cu frecvență normală a micțiunilor și absența rezidului vezical, prezența mecanismelor antireflux, în special a valvelor vezicoureterale și de factori fizico-chimici urinari (pH fără valori extreme, lipsa NH_4^+ din urină, prezența O_2 care, chiar în concentrații mici, inhibă flora anaerobă etc.).

Mecanismele imunologice de apărare includ factorul antibacterian prostatic, prezența IgA și mucusului la suprafața epitelilor vezicii și uretrei (la acest nivel intervin și mecanisme imune celulare, specifice), prezența proteinei Tamm-Horsfall.

Patogenia PNC nu este pe deplin elucidată. Infecția urinară inițiază procesul pielonefritic, dar progresia bolii începe după ce microorganismele viabile au fost înlăturate. Studiile efectuate au arătat că progresia bolii se face în absența infecției simptomatice, bacteriuriei și fără prezența bacteriilor viabile în leziunile renale pielonefritice.

S-au formulat mai multe ipoteze pentru producerea leziunilor de PNC, ca de exemplu ischemia, persistența germenilor în parenchimul renal, mecanisme autoimune, dar nici una nu a fost confirmată. Totuși, cel mai probabil mecanism de progresie al PNC este cel imun. Principalele argumente în favoarea patogeniei imune sunt:

- Prezența de Ac antibacterieni la nivelul leziunilor de PNC. Unele specii de *E. coli*, mai exact endotoxinele lor, prezintă antigene încrucișate cu structuri renale.

- Prezența de γ -globuline, în titru crescut în urina bolnavilor cu PNC, aceasta fiind folosită altădată chiar ca test diagnostic; astăzi se acceptă că poate apărea și în boli renale neinfecțioase.

- Prezența de Ac fixați pe pereții bacteriilor din urină (evidențiați prin imunofluorescență).

- Titru crescut de anticorpi serici, evidențiați prin hemaglutinare directă sau indirectă.

- Proteina Tamm-Horsfall, glicoproteină produsă în ramura ascendentă a ansei Henle, se regăsește frecvent în depozite, în PNC. Ea se comportă ca antigen, determinând elaborarea de IgA, IgM și IgG (în infecții acute sau cronice), evidențiați prin tehnici imunoenzimatică. În PNC titrul acestor Ac este scăzut datorită efectului imunosupresor al IU.

- În PNC se pun în evidență la nivelul tubilor renali depozite de C3, C3 PA, C4. Activarea complementului se face atât pe cale clasică, de către complexe imune, cât și pe cale alternativă, de către bacterii și produșii lor; de asemenea este activată cascada coagulării de către factorul Hagemann, activat la rândul său de către lipidul A.

- În ce privește imunitatea celulară, în PNC apare un defect al acesteia cu scăderea numărului limfocitelor T, în special T2 și anergie tuberculinică (nesemnalată în infecțiile urinare joase).

MORFOPATOLOGIE

Macroscopic: rinichii apar micșorați de volum, asimetrici, atrofici, retractați, cu suprafața neregulată, fin granulară, cu cicatrice cortico-papilare, deformări și dilatații ale calicelor subiacente.

Zonele dintre cicatrice sunt fin granulare datorită modificărilor hipertrofice. Cel mai frecvent cicatricele apar la polul superior sau inferior, acolo unde este mai frecvent refluxul vezico-ureteral. Medulara renală este distorsionată, papilele aplatizate, corticala renală este mult redusă. Între zonele de scleroză parenchimul renal este normal.

În cazurile asociate cu obstrucție, pelvisul și calicele sunt dilatate și pot reveni la normal după îndepărtarea obstrucției. Îngroșarea peretelui ureteral, cu sau fără dilatație, apare în refluxul vezico-ureteral.

Microscopic: caracteristic pentru PNC este dispunerea în focare a leziunilor.

Cicatricile reprezintă o modificare caracteristică în PNC. Aspectul lor histologic variază în funcție de stadiul evolutiv. Astfel, cicatricile recente conțin diverse grade de inflamație interstițială și fibroză periglomerulară, în timp ce cicatricile vechi, extensive, sunt formate din tubi atrofiați sau dilatați, separați prin țesut fibros și cu vasele sanguine lărgite.

Leziunile interstițiale constau în infiltrat inflamator variabil, predominant cu limfocite și monocite, uneori cu plasmocite și fibroză. În cazurile de inflamație activă apar neutrofile și eozinofile. Sunt prezente depozite interstițiale de proteină Tamm-Horsfall evidențiate la imunofluorescență sau microscopie optică, care se recunosc ca un material fibrilar sau amorf intens PAS-pozitiv.

Leziunile tubulare sunt variabile. Există leziuni în care tubii sunt atrofiați, dar și leziuni cu tubi dilatați, mărginiți de epiteliu aplatizat și plini cu substanță coloidală, eozinofilă, realizând un aspect pseudotiroidian. Când infecția este activă se găsesc numeroși cilindri leucocitari, dar aceștia pot fi prezenți și în absența bacteriuriei, probabil datorită ischemiei. Membrana bazală este îngroșată.

Leziunile vasculare sunt limitate la zonele cicatriceale și au aspect de endarterită obliterantă proliferativă (îngroșare de tip concentric a intimei și mediei arteriolelor, arterelor arcuate și interlobare) și scleroză. Modificările vasculare din cicatrici devin mai severe în prezența HTA.

Glomerulii pot fi normali sau prezintă fibroză periglomerulară și a capsulei Bowmann. În cazurile de PNC secundară refluxului vezico-ureteral a fost descrisă scleroza și hialinoza focală și segmentară a glomerulilor.

Bazinetul și calicele sunt întotdeauna afectate prin infiltrat inflamator (PMN, limfocite, eozinofile), dar frecvent există și foliculi limfoizi în spațiul conjunctiv subiacent, acolo unde este mult colagen. Epiteliul mucoasei pielocaliceale este îngroșat și infiltrat cu celule inflamatorii.

TABLOU CLINIC

Manifestările clinice de PNC sunt nespecifice, polimorfe.

Anamneza poate evidenția infecții urinare în copilărie, la adolescență sau în timpul sarcinii; se pot găsi, de asemenea, în istoric stări febrile pasagere, repetate și inexplicabile; dureri lombare vagi; anomalii congenitale (hidronefroza congenitală, sindromul joncțiunii pieloureterale); reflux vezicoureteral sau antecedente de uropatie obstructivă (stricturi, calculi frecvent coraliformi, tumori de prostată). La 30% din pacienți descoperirea bolii se face întâmplător cu ocazia efectuării unui sumar de urină sau uroculturi, pentru investigarea HTA și/sau a IRC.

Manifestările clinice pot fi, variabil, generale, renourinare sau pe alte aparate și organe.

Manifestările generale sunt nespecifice și pot asocia scădere ponderală, astenie fizică, cefalee, artralгии, subfebră sau febră.

Manifestările urinare sunt frecvente: lombalgii (neexplicate), uni- sau bilaterale, dureri lombare în timpul micțiunii (sugerând reflux vezico-urete-

ral), urini tulburi, polakiurie, uneori poliurie (în pielonefrita cu pierdere de sare). Aproximativ jumătate din bolnavii cu tulburări generale și urinare au bacteriurie, la restul semnele de infecție urinară sunt absente.

Manifestările cardio-vasculare apar în PNC când boala este într-un stadiu relativ avansat. La 1/3 din bolnavii cu PNC elementul clinic dominant este HTA moderată, predominant diastolică. Frecvența și severitatea HTA cresc în stadiile avansate ale bolii, când se instalează IRC. Patogenia HTA este complexă: ischemia renală parcellară și creșterea secreției de renină (datorită leziunilor interstițiale cu afectare vasculară); deficit de sinteză de factori vasodilatatori (prin leziuni extinse ale medulei renale); hiperfiltrare glomerulară.

Manifestări clinice diverse: inapetență, greață, vărsături alimentare, dureri osoase (osteopatii).

Examenul fizic este puțin evocator. Tegumentele sunt moderat palide sau au aspect pseudoaddisonian, țesutul subcutanat este diminuat, nu se constată edeme sau nefromegalie, dar punctele costumulare pot fi dureroase la palpare, iar manevra Giordano poate fi pozitivă (mai ales unilateral).

EXAMENE PARACLINICE

EXAMENE DE LABORATOR

Examenul urinei, deși nespecific, oferă date utile pentru diagnostic. Tehnica de recoltare optimă este de la mijlocul jetului urinar, după spălarea prealabilă a zonei genitale, dar se mai poate efectua și prin cateterizarea uretrei pentru pacienții gravi, imobilizați la pat, vârstnici sau la copii prin puncția vezicii urinare.

Examenul bacteriologic. Se consideră semnificativ pentru infecția urinară prezența în urină a 100 000 germeni/ml. În PNC urocultura este adeseori sterilă sau arată un număr mai mic de 100 000 germeni/ml. Spre deosebire de infecțiile urinare obișnuite ale tractului urinar, în PNC germeii responsabili nu se modifică în timp.

Constatarea bacteriuriei trebuie urmată de dovedirea originii ei renale demonstrată prin prezența cilindrilor leucocitari, a celulelor renale (rotunde) și a leucocituriei (peste 5 leucocite/câmp). Mai pot fi folosite ca teste orientative: uroculturi pozitive după lavajul vezical, creșterea bacteriuriei după supraîncărcare hidrică, hemocultură pozitivă în cursul unui episod de acutizare.

Metodele indirecte de determinare a sediului urinar al infecției se bazează pe răspunsul imun (absent în infecțiile urinare joase) demonstrat prin prezența de bacterii urinare acoperite de anticorpi, creșterea IgG urinare, apariția Ac serici împotriva bacteriilor urinare.

Sedimentul urinar. Leucocituria este frecventă în evoluția PNC. Piuria (peste 5 leucocite/câmp, din urina centrifugată) poate lipsi dacă nu există infecție acută. Nu există corelație strânsă între leucociturie și bacteriurie. Cilin-

drii leucocitari sunt un semn important de PNC, dar apar la un număr redus de bolnavi. Celulele Steinheimer-Malbin sunt leucocite modificate, dar și-au pierdut semnificația diagnostică. Hematuria apare rar, este frecvent microscopică și mai mică decât leucocituria. Proteinuria este moderată (sub 1,5 g/zi) cu spectru electroforetic de proteinurie tubulară, dar poate fi și mixtă (tubulară și glomerulară). La unii bolnavi apare proteinurie de tip nefrotic; la aceștia puncția renală evidențiază asocierea de leziuni tubulo-interstițiale cu leziuni de glomeruloscleroză focală și segmentară. Acești bolnavi au evoluție rapidă spre IRC. Prezența în cantități crescute de γ -globuline la determinări calitative ale proteinuriei se consideră test util de diagnostic pentru PNC.

Probele funcționale renale. Capacitatea de concentrare a urinei este scăzută și pot apărea poliurie și polidipsie. Scăderea capacității de concentrare a urinei este o manifestare precoce în evoluția PNC, instalându-se înaintea scăderii filtrării glomerulare. În cazurile de PNC unilaterală densitatea urinară este 1012-1018, iar în cazurile severe scade la 1010-1005. Osmolaritatea urinară maximă este scăzută, sub 500-600 mOsm/l. În evoluția PNC, după instalarea IRC se constată și scăderea filtratului glomerular.

În PNC apare acidoză tubulară cu hipercloremie secundară. Acidoza tubulară din PNC se produce pe seama acidității titrabile și nu a scăderii eliminărilor de amoniu ca în acidoza uremică. Cloremia este de 120-125 mEq/l în cazul retenției azotate moderate (1,5-2 mg/dl creatinină) și nu se însoțește inițial de creșterea fosfaților și sulfataților în ser. Hipercloremia se însoțește de hiperpotasemie. Există cazuri de bolnavi de nefrită cu pierdere de potasiu cu alterarea reabsorbției tubulare și hipopotasemie secundară.

Creșterea eliminărilor urinare de sodiu este urmată de hiponatremie, uneori de deshidratare extracelulară; aceasta explică prescripția evitării restricției severe de sodiu în absența HTA și insuficienței cardiace.

Modificările funcționale renale din PNC reflectă afectarea precoce a medulei renale; în stadiile avansate ale bolii se produc atât modificări ale funcției glomerulare, cât și ale funcției tubulare.

Explorările sanguine. Probele inflamatorii sunt pozitive în perioada de acutizare: VSH și fibrinogen crescute, PCR prezentă, leucocitoză cu neutrofilie la bolnavii febrili.

Anemia normocromă este uneori singura manifestare incipientă de boală.

Produșii de retenție azotată sunt crescuți în fazele avansate când apare IRC.

EXAMENE IMAGISTICE

Explorarea radiologică este cea mai importantă metodă de investigație în PNC.

- *Radiografia renală simplă* evidențiază atrofie renală asimetrică, aspect neregulat al conturului renal ± calculi radioopaci.

- *Urografia* este cea mai valoroasă tehnică imagistică în diagnosticul PNC; ea trebuie efectuată la bolnavii fără IRC sau la $Cl_{\text{creatinină}} > 35$ ml/min. La $Cl_{\text{creatinină}}$ sub 30 ml/min nu se efectuează UIV, ci doar ecografie și, eventual, tomografie computerizată. Aspectele urografice caracteristice sunt: modificări de parenchim și de căi excretorii.

Modificările de parenchim sunt reprezentate de scăderea asimetrică a dimensiunilor renale (diferența diametrului longitudinal peste 1,5 cm); contur extern neregulat, boselat al rinichilor (expresia cicatricelor renale); atrofie polară a rinichilor (hipoplazie segmentară); scăderea indicelui parenchimatous datorită atrofiei corticale (normal acest indice este de 2,5-3 cm și reprezintă distanța de la papilă până la conturul extern renal); litiază și, eventual, nefrocalcinoză.

Modificările de căi excretorii sunt reprezentate de: *deformarea calicelor* care apar dilatate, hipotone, aplatizate, cu convexitate în exterior, aspect de "floare ofilită" cu papile "în măciucă"; *întârzierea opacifierii caliceale în segmentul afectat* datorită deficitului de eliminare tubulară a substanței de contrast; *papile deformate* cu diverse aspecte: "în farfurie", "măciucă", "ciupercă" și *necroza papilară* (imagine caracteristică "în inel", "clește de crab"); *bazinet și uretere dilatate, hipotone*, contur neregulat; *obstacol urinar* (urografic se poate evidenția hidronefroză congenitală, megaureter, compresii extrinseci, tumori, calculi radioopaci sau radiotransparenți, adenom de prostată). La bolnavii cu PNC asociată cu reflux vezico-ureteral se observă subțierea importantă a corticalei renale și dilatare marcată și generalizată a calicelor.

- *Cistouretrografia micțională* este importantă la pacienții cu reflux vezicoureteral pentru determinarea gradului de reflux și aprecierea funcționalității vezicii urinare.

- *Arteriografia* este o metodă rar folosită pentru diagnosticul PNC.

Explorările izotopice (nefroscintigrama și nefrograma izotopică) evidențiază leziunile înainte de a fi vizibile radiologic. După unii autori metoda este complementară urografiei. Se realizează cu acid dimercaptosuccinic marcat cu ^{99m}Tc , evidențiază leziunile focale și permite măsurarea funcției renale. Scintigrama realizată cu citrat de ^{67}Ga este utilă pentru diagnosticul infecției renale deoarece galiul se localizează în leziunile inflamatorii din parenchimul renal.

Tomografia computerizată este rar folosită în diagnosticul PNC.

Ecografia renală, metodă lipsită de riscuri, poate evidenția dimensiunile rinichilor, ureterelor și prostatei, structura renală, cicatricile corticale, indexul cortical, gradul hidronefrozei și eventualele obstacole situate la nivelul căilor excretorii, prezența rezidului vezical etc. Se folosește ca metodă screening în toate situațiile în care se suspicionează PNC.

RMN este o metodă în expansiune și în evaluare.

Biopsia renală nu este special indicată datorită caracterului focal și nespecific al leziunilor. Prin imunofluorescență pot fi evidențiați eventualii germeni din parenchim.

DIAGNOSTIC

Diagnosticul pozitiv sigur este relativ dificil și se bazează pe asocierea bacteriuriei cu leucociturie, prezența proteinuriei tubulare, a hipostenuriei și anomaliilor morfologice renourinare evidențiate urografic sau ecografic.

Diagnosticul urografic sau anatomopatologic se bazează pe existența cicatricelor corticale cu rețracția papilei subiacente, amputarea și dilatarea calicelor, mai frecvent la poli. La bolnavii cu reflux vezicoureteral important și persistent apare subțierea corticalei, precum și dilatare caliceală generalizată.

Istoricul de infecție urinară, dureri lombare, evidențierea leucocituriei, a cilindrilor leucocitari ajută la orientarea diagnosticului, dar nu le conferă certitudine.

În practica clinică o bacteriurie semnificativă (peste 100 000 germeni/ml) actuală sau în antecedente, hipostenuria și asocierea manifestărilor radiologice caracteristice, permit diagnosticul de PNC.

Odată stabilit diagnosticul de PNC acesta trebuie completat cu identificarea factorilor patogeni favorizanți (obstrucția și/sau refluxul vezico-ureteral).

Diagnosticul diferențial al PNC este de multe ori dificil.

PNC se poate confunda, în principal, cu infecțiile urinare severe, PNA, bacteriuria asimptomatică sau leucocituria sterilă persistentă, precum și unele condiții care produc IRC sau HTA.

- În *infecțiile urinare joase*, adesea repetitive, domină manifestările de polaki-disurie, urinele sunt tulburi, cu bacteriurie semnificativă și nu se găsesc elemente de afectare funcțională renală. Urografia are aspect normal.

- *PNA* se însoțește constant de manifestări generale (febră, frisoane, dureri lombare) și urinare (urine tulburi, polakiurie etc.), iar rinichii au aspect normal la examenul ecografic. În PNC rinichii sunt inegali ca mărime, cu contur neregulat, iar UIV arată semne aproape specifice, absente în PNA.

- *Tuberculoza renală* are multe asemănări generale și urinare cu PNC. Se diferențiază prin antecedente de tuberculoză pulmonară și/sau extrapulmonară, istoric de hematurie macroscopică fără cauză aparentă, piurie acidă, fără bacteriurie la examene repetate. Urografia intravenoasă evidențiază modificări caracteristice (calice deformatate "în măciucă", de obicei la nivelul unui rinichi, alte semne de afectare urinară tuberculoasă). Examenul bacteriologic al urinei (frotiu, culturi) confirmă diagnosticul.

- *Rinichiul ischemic din HTA* reno-vasculară poate fi luat drept un rinichi de PNC. În cazul HTA reno-vasculare tabloul clinic este dominat de HTA, lipsesc manifestările urinare, iar sedimentul urinar este normal. La UIV apare întârzierea secreției substanței de contrast pe filmele precoce, întârzierea eliminării sale în sistemul pelo-caliceal pe filmele tardive și hiperconcentrarea acestuia în rinichiul ischemic. Examenul Doppler renal este decisiv pentru diagnostic obiectivând stenoza de arteră renală în cazul HTA reno-vasculare sau a altei forme de nefropatie ischemică.

- PNC trebuie adesea să fie diferențiată și de alte nefropatii cronice: nefrite interstițiale cronice nebacteriene, nefroangioscleroză, nefropatia urică, rinichiul hipoplazic congenital etc.

FORME CLINICE DE PNC

Sunt descrise numeroase forme clinice de PNC. Cele mai importante, din punct de vedere etiologic, terapeutic și prognostic sunt:

Pielonefrita xantogranulomatoasă.

Malakoplakia.

Pielonefrita gravidică - cu absența bacteriuriei.

Pielonefrita cronică obstructivă, uni- sau bilaterală.

Pielonefrita cronică abacteriană.

Pielonefrita cronică bilaterală cu HTA (mai frecventă decât cea unilaterală cu HTA).

Forma hematurică a PNC.

Forma cu IRC.

Nefropatia de reflux (vezi subcapitolul respectiv).

1. **Pielonefrita xantogranulomatoasă** este o formă rară de infecție cronică a rinichiului caracterizată prin distrucția parenchimului renal cu leziuni granulomatoase, abcese și conglomerate de macrofage încărcate cu lipide ("celule spumoase").

Epidemiologic este o boală rară (6‰ din PNC); este mai frecventă la femei (sex ratio = 2/1), apare la orice vârstă (cu un vârf în decadele 50-70 ani), și se asociază cu litiaza renală sau uropatia obstructivă. Aproape întotdeauna este unilaterală.

Etiologia cea mai frecventă este reprezentată de infecția cu *Proteus mirabilis*, dar și de infecțiile cu *Escherichia coli*, *Klebsiella*, *Stafilococul aurii* sau asocieri de germeni.

Patogenic factorul dominant îl constituie infecția bacteriană, iar cel favorizant, de agravare, obstrucția urinară. Mecanismul imun constă într-un defect lizozomal al macrofagelor ce împiedică digestia normală a produșilor bacterieni.

Morfopatologie. Macroscopic rinichiul este mărit, cu capsula și țesutul perirenal aderente și îngroșate. Pe secțiune se observă țesut inflamator, moale, galben-portocaliu și abcese multiple. Bazinetul și calicele sunt dilatate și conțin puroi și/sau calculi. Leziunile pot fi localizate la un pol renal sau difuze.

Microscopic se găsește țesut inflamator alcătuit din macrofage cu incluzii grăsoase în citoplasma granulară, neutrofile, plasmocite, limfocite, limfoblaști și detritusuri necrotice. Pot apărea și celule gigante cu corpi străini.

Clinic, bolnavii prezintă dureri lombare, infecții urinare recurente, febră, astenie fizică, anorexie, scădere ponderală. La 50-60% din bolnavi există

nefromegalie palpabilă, la 40% apare HTA, iar la 70% litiază renală, uropatie obstructivă, diabet zaharat, istoric de manevre instrumentale.

Paraclinic se găsesc modificări diverse: anemie, leucocitoză, eventual hipoprotrombinemie, creșterea bilirubinei serice și fosfatazei alcaline, piurie, hematurie microscopică, bacteriurie, uroculturi pozitive. Urografic, în 80% din cazuri un rinichi este mut (datorită calculilor), calicele apar dilatate, neregulate, iar excreția substanței de contrast este redusă în regiunea afectată. Tomografia computerizată și RMN-ul evidențiază zone multiple cu densități de țesut moale în interiorul rinichiului, înconjurate de parenchim îngroșat și, eventual, extensia procesului inflamator în grăsimea perirenală. Ecografic calicele apar dilatate cu material hipocogen înconjurat de parenchim îngroșat cu ecogenitate scăzută. La angiografie se observă că majoritatea zonelor renale granulomatoase sunt a- sau hipovasculare.

Diagnosticul pozitiv este susținut la bolnavii cu istoric de infecții urinare repetate de prezența nefromegaliei unilaterale, a rinichiului mut urografic și a calculilor renali sau ureterali. Aspectele angiografice, tomografice, RMN sunt sugestive. În peste 50% din cazuri diagnosticul nu se poate stabili preoperator.

Diagnosticul diferențial se face cu neoplasmul renal și tuberculoza renală.

Tratamentul de elecție este nefrectomia. În cazurile rare de afectare focală se poate practica nefrectomie parțială (rezecție segmentară).

2. **Malakoplakia** este o entitate histologică rară produsă de inflamația cronică cu bacterii enterice. Leziunile caracteristice sunt la nivelul mucoasei vezicii urinare și constau din plăci mari, galbene, de 3-4 cm diametru, cu tendință la confluaire. Leziunile se pot extinde și la uretere, bazinet, testicule, prostată.

Apare frecvent la femeile de vârstă medie, cu infecții cronice de tract urinar. Survine în aceleași condiții ca și pielonefrita xantogranulomatoasă (infecții cronice la bolnavi cu factor obstructiv). În 50% din cazuri sunt asociate boli imunodepresoare (hipo- γ -globulinemii, neoplasme, SIDA), poliartrita reumatoidă, alte boli autoimune.

În patogenia bolii cel mai frecvent este incriminată infecția cu *Escherichia coli* și mai rar cu *Proteus*, *Klebsiella*.

Morfopatologia este asemănătoare cu PN xantogranulomatoasă. Particularitatea histologică constă în existența corpilor Michaelis-Guttman (depozite de fosfat de calciu sau alte minerale în macrofage și țesutul interstițial).

Clinic bolnavii au febră, polakiurie, dureri lombare, formațiuni tumorale palpabile în regiunea lombară. Afectarea renală bilaterală este posibilă, situație în care tabloul este de IRA.

Paraclinic se găsesc leucociturie, bacteriurie, hematurie. La investigațiile imagistice rinichiul apare mărit, nefuncțional, cu formațiuni focale multiple în interior. Afectarea ureterală și bazinetală produce la examenul urografic multiple defecte de umplere de mici dimensiuni.

Diagnosticul, de altfel rar, se formulează pe baza datelor histologice și a leziunilor vezicale asociate.

Tratamentul constă în antibioterapie prelungită, agresivă: cură de atac de 6 săptămâni urmată de profilaxie cu doze scăzute minim 12 luni. Rolul medicației colinergice (betanecol) pentru ameliorarea activității bactericide a macrofagelor și monocitelor este controversată. *Tratamentul chirurgical* constă în nefrectomie totală.

COMPLICAȚII

PNC, având o lungă perioadă de evoluție, poate determina numeroase complicații:

- **HTA secundară** apare la 20-70% din cazuri, frecvent în stadiile avansate de PNC. Pacienții normotensivi pot dezvolta HTA în urma episoadelor acute, recurente de PNC. La cei cu HTA esențială, infecția urinară poate agrava evoluția HTA, morbiditatea și mortalitatea fiind mai mari. Bolnavii cu PNC au incidență mai mare a HTA maligne (15-20%) față de hipertensiivii obișnuiți (2%).

- **IRA** apare în urma unui episod de acutizare a PNC, de obicei în prezența unui factor obstructiv.

- **IRC** - PNC bilaterală este responsabilă de minim 15% din totalul IRC.

- **Necroza papilară** apare mai ales în condițiile unui diabet zaharat.
- **Litiaza renală**, mai ales în cazul PNC cu germeni producători de urează (*Proteus*).

- **Perinefrita sclerolipomatoasă**.

- **Bacteriemie** cu germeni gram negativ.

- La gravide **risc crescut de preeclampsie**, prematuritate, hipotrofie fetală, malformații.

EVOLUȚIE ȘI PROGNOSTIC

PNC unilaterală are o evoluție benignă cu păstrarea funcției renale în limite normale, prezentând însă riscul de HTA secundară. PNC bilaterală, mai ales când există proteinurie persistentă are prognostic nefavorabil evoluând lent către IRC, stadiul uremic fiind atins în 15-20 ani (comparativ cu glomerulonefrita cronică când acest stadiu este atins mai devreme). Evoluția PNC este condiționată de tipul agentului infecțios. *Escherichia coli* este mai puțin patogenă decât *Pseudomonas aeruginosa*, *Enterococul* sau *Proteusul* (cu acțiune amniogenă nefrotoxică). *Stafilococul auriu* lezează rinichiul prin producerea coagulazei.

Factorii care **accelerează evoluția** PNC sunt:

- *Acutizări repetate* ale PNC.

- *Prezența HTA* care poate determina leziuni vasculare ce grăbesc evoluția spre IRC.

- *Persistența unui obstacol urinar*, mecanic sau funcțional (refluxul vezico-ureteral și refluxul intrarenal). Evoluția PNC obstructive la care s-a înlăturat obstacolul este mai bună decât a unei PNC nonobstructive, înlăturarea obstacolului oprind evoluția spre IRC.

- *Folosirea de antibiotice nefrotoxice.*

- *Apariția complicațiilor* mai frecvente: necroza papilară și abcesul renal.

- *Proteinuria și glomeruloscleroza* constituie factori esențiali ce determină și grăbesc evoluția spre IRC.

Evoluția bolii, cu sau fără bacterii viabile în rinichi, poate duce la IRC și deces după mulți ani de la infecția inițială.

Prognosticul este sever la copiii sub 2 ani cu anomalii congenitale obstructive.

La copiii mai mari decesele sunt mai rare. Sub 40 ani PNC determină puține decese, deși riscul crește la femei după 40-50 ani. După 60 ani mortalitatea crește și se egalizează pentru ambele sexe.

Prognosticul bolnavilor cu IRC prin PNC este mai bun comparativ cu GNC, pentru același grad de afectare renală, cu supraviețuire mai mare. Prognosticul PNC depinde în mod esențial de precocitatea diagnosticului, eficacitatea tratamentului antibiotic, prezența sau absența HTA, precum și de existența unui obstacol ce poate fi înlăturat chirurgical.

TRATAMENT

Tratamentul PNC cuprinde tratamentul infecției urinare, tratament urologic (de corectare a factorilor favorizanți ai infecției urinare), simptomatic și fiziopatologic (de corectare a tulburărilor asociate alterării funcției renale) și, în unele cazuri, tratamentul imunomodulator.

Măsurile generale constau în respectarea unui regim igienico-dietetic aproape specific: consum de 2-3 litri de lichide pe zi; alimentație normo- sau hiposodată în caz de hipertensiune; combaterea alcalinității urinei prin consumul de alimente acidifiante (carne, ouă, brânză, făinoase) sau metionină 8-12 g/zi pentru obținerea pH-ului urinar de 5,5. În caz de IRC alimentația va fi hipoproteică și nu se va folosi metionina. De asemenea trebuie evitată staza urinară prin micțiuni frecvente, la 2-3 ore, evitarea aditivilor chimici în apa de baie (spumante etc.), igiena riguroasă a perineului și organelor genitale externe.

Tratamentul chimioterapic și antibiotic este indicat în prezența infecției urinare active, după identificarea și izolarea germenului (prin cel puțin două uroculturi și o hemocultură). Schemele terapeutice nu sunt unitare. Unii autori indică o cură de atac de 10-14 zile, alții de 3-4 săptămâni. Dacă după 14 zile de tratament cu doze de atac și 5 zile pauză, urocultura nu este ste-

rilă trebuie repetată cura de 14 zile tot cu doze de atac. Tratamentul de atac este urmat de tratament de întreținere care poate fi continuu, cu doze reduse pe termen lung (6 luni-1 an) sau intermitent 7-10 zile/lună în doze de atac, timp de mai mulți ani, schimbându-se de fiecare dată antibioticul pentru evitarea rezistenței bacteriene. Tratamentul antiinfecțios trebuie efectuat și în cazul în care bacteriuria este sub 100 000 germeni/ml sau nu este identificată, dacă există semne clinice și paraclinice de infecție urinară.

Principiile în alegerea antibioticului sunt cele cunoscute: antibioticul să aibă spectru limitat la agentul patogen din urină, să aibă eliminare predominant urinară, să nu precipite în urină indiferent de pH, să aibă toleranță bună, să nu dea rezistență microbiană. Deoarece peste 85% din infecțiile urinare sunt produse de *E. coli*, până la rezultatul antibiogrammei se va folosi cotrimoxazol 2 cp/12 h sau nitrofurantoin 5-7 mg/kg corp și zi în 4 prize; ulterior se va alege antibioticul în funcție de antibiogramă.

TABELUL IV

Antibioticele și chimioterapicele de elecție, în funcție de germele din urocultură

<i>Germele</i>	<i>Antibioticul de elecție</i>
<i>Escherichia coli</i>	Cotrimoxazol
	Nitrofurantoin
	Ampicilina
	Amoxicilina
	Doxiciclina (indicată și în IRC)
<i>Proteus mirabilis</i>	Norfloxacină
	Aminopeniciline
Grupul <i>Proteus</i> (fără <i>P. mirabilis</i>)	Norfloxacină
	Aminoglicozide
	Carbenicilina
Enterococi	Norfloxacină
	Aminopeniciline
	Doxiciclina
<i>Staphylococcus aureus</i>	Norfloxacină
	Peniciline rezistente la penicilinaze
	Aminopeniciline
	Cefalosporine
	Lincomicina
<i>Streptococcus viridans</i>	Vancomicina
	Penicilina G
	Cefalosporine
<i>Klebsiella</i>	Cotrimoxazol
	Aminoglicozide
	Norfloxacină
	Cefalosporine
<i>Pseudomonas</i>	Aminoglicozide
	Carbenicilina
	Norfloxacină

Urmărirea eficacității tratamentului antibiotic se face prin uroculturi repetate la sfârșitul tratamentului, apoi lunar timp de 3 luni, după care din 3 în 3 luni timp de 1 an. În caz de PNC complicată cu IRC dozele trebuie ajustate.

Medicamentele care nu necesită ajustarea dozelor sunt: penicilinele, cefalosporinele, eritromicina, clindamicina, cloramfenicolul, doxiciclina, pefloxacină, rifampicina.

Medicamentele contraindicate în IRC sunt: tetraciclina, nitrofurantoina, acidul nalidixic, aminoglicozidele și polimixinele.

De menționat dintre antibioticele mai noi Cefuroxime-acetil, cu spectru larg și administrare per os sau parenterală și Teicoplanin cu timp de înjumătățire lung, administrată o dată pe zi, parenteral, activ pe stafilococi și enterococi.

TABELUL V

Ajustarea dozelor de antibiotice în funcție de clearance-ul creatininei (ml/min)

Antibioticul	Clearance-ul creatininei		
	50-80 ml/min	10-50 ml/min	<10 ml/min
Ampicilina	1 g/6 h	1 g/6 h	1 g/6 h
Amoxicilina	500 mg/8 h	500 mg/12 h	500 mg/16 h
Carbenicilina	1 g/4 h	1 g/6-12 h	1 g/12-24 h
Gentamicina	80 mg/12 h	80 mg/12-24 h	80 mg/72 h
Cefuroxima	750 mg/12 h	750 mg/24 h	750 mg/72 h
Ceftriaxona	1,5 g/24 h	1,5 g/24 h	0,5 g/24 h
Vancomicina	1 g/24 h	1 g/48-72 h	1 g/7 zile
Cotrimoxazol	2 cp/12 h	2 cp/18 h	2 cp/24 h
Norfloxacin	400 mg/12 h	400 mg/12 h	400 mg/24 h
Ciprofloxacin	250-500 mg/12 h	125 mg/12 h	125 mg/24 h
Ofloxacin	200 mg/12 h	200 mg/24 h	100 mg/24 h

Tratamentul HTA la bolnavii cu PNC unilaterală se face cu antihipertensive uzuale și eventual prin nefrectomie, după explorarea amănunțită a rinichiului contralateral.

Tratamentul urologic este indicat pentru bolnavii cu PNC obstructivă; se urmărește îndepărtarea obstacolului prin diferite tehnici: pielolitomie, ureterolitomie, litotriție extracorporeală, nefrolitomie percutană, adenomecctomie, reimplantarea ureterului în caz de sindrom de jonctiune pielo-ureterală etc. Până la ridicarea obstacolului, dacă nu există IRC, se administrează anti-septice urinare sau nitrofurantoin 400 mg/zi. Eradicarea infecției urinare se face după tratament chirurgical.

Tratamentul chirurgical al refluxului vezico-ureteral este limitat la bolnavii cu infecții urinare recurente, greu controlabile prin tratament antibiotic, la cei cu reflux sever unilateral, sau în caz de reflux indus de anomalii congenitale corectabile sau de factori obstructivi. În ultimul timp s-a încercat corectarea endoscopică a refluxului prin injectare subureterală a unei paste de Polytef.

Tratamentul imunomodulator se face pentru bolnavii cu recurențe frecvente și constă în administrarea de Urovaxom, 1 cp/zi, 10 zile/lună, 3 luni consecutiv și autovaccin.

Tratamentul simptomatic și fiziopatologic privește în principal corectarea disfuncției tubulare și HTA.

Sunt folosite în mod curent: administrarea de NaCl 6-10 g/zi (în pielonefrita cu pierdere de sare); KCl 2-5 g/zi (în pielonefrita cu pierdere de potasiu); NaHCO₃ 8-10 g/zi (pentru acidoză).

HTA secundară se tratează cu antihipertensive, cu menținerea TA la valori țintă de 130/80 mmHg.

Tratamentul simptomatic constă în administrarea de antialgice, anti-spastice, antipiretice, antiemetice, iar pentru corectarea anemiei preparate de fier sau, de excepție, transfuzii de sânge.

Tratamentul PNC la gravide. Boala are un risc crescut pentru făt, pe de o parte datorită bolii de bază și pe de altă parte datorită posibilelor efecte teratogene ale medicației antiinfecțioase. De regulă se folosesc doze mai mari de antibiotic decât cele obișnuite, timp de 4 săptămâni, apoi tratament de întreținere de lungă durată, cu nitrofurantoin, timp de mai multe luni. În prezența bacteriuriei asimptomatice tratamentul se face după organogeneza fetală, urmărindu-se prin uroculturi repetate pe tot parcursul sarcinii. Paciențele care au recurențe ale bacteriuriei asimptomatice se tratează cu antibiotice pe tot parcursul sarcinii și încă 2 săptămâni după naștere.

Antibioticele folosite în mod curent sunt: ampicilina, amoxicilina, augmentinul și cefalosporinele; nitrofurantoinul se va administra numai în trimestrul al doilea de sarcină în doze de 100 mg × 3/zi, 10 zile; nu se va folosi în ultimul trimestru de sarcină pentru că induce anemie hemolitică la făt.

Cu toate mijloacele moderne antibiotice/chimioterapice de tratament al PNC există frecvent eșecuri datorate unor factori multipli: persistenței cauzelor ce determină urostază; tratamentului de scurtă durată; tratamentului aplicat tardiv, după constituirea sclerozei; infecțiilor urinare nedescoperite, netratate, datorită simptomatologiei sărace; recidivelor frecvente; apariției mecanismelor imunologice de autoîntreținere.

Rezultă astfel că este mai ușor să se facă profilaxia PNC prin tratarea corectă a PNA, eradicarea infecțiilor genito-urinare, evitarea constipației și explorărilor instrumentale ale tractului urogenital decât tratamentul propriu-zis al PNC.

BIBLIOGRAFIE SELECTIVĂ

CIOCĂLTEU AL. - Nefrologie clinică, Edit. InfoMedica, 1998, pag. 168-174, 203-208.

URSEA N. - Esențialul în nefrologie, Edit. Fundației Române a Rinichiului, 2000, 275-282, 284-286, 290.

URSEA N. - Tratat de nefrologie, Edit. Artprint, 1994, pag. 823-842, 872-873, 891-904, 913-925.

***Oxford Textbook of Clinical Nephrology - Oxford University Press, Second edition, 1998.

CAPITOLUL VII

REFLUXUL VEZICO-URETERAL ȘI NEFROPATIA DE REFLUX

Prof. Dr. ION I. COSTICĂ, Dr. ARABELA LUMINIȚA RADU,
Dr. ANCA RĂȘINĂ

Definiții	261	Ecografia reno-urinară	265
Refluxul vezico-ureteral	261	Tomografia computerizată	265
Nefropatia de reflux	261	Studiile urodinamice	265
RVU primar	262	Clinica RVU și NR	265
RVU secundar	262	Infecția urinară	266
Patogenie	262	HTA	266
Factorii majori anatomici ..	262	Proteinuria	266
Factorii urodinamici	262	Insuficiența renală	266
Rolul infecției	262	Litiază renală	267
Rolul factorilor genetici	262	Durerea lombară	267
Anatomie patologică	263	Asimptomatice	267
Diagnosticul paraclinic al RVU	264	Manifestările clinice ale NR la gravide	267
Cistouretrografia micțională ..	264	Tratament	268
Cistografia micțională cu izo- topi radioactivi	264	Tratamentul chirurgical	268
Ecografia	265	Tratamentul medical	268
Metode indirecte - ecografia		Tratamentul infecțiilor uri- nare	268
Doppler color	265	Tratamentul HTA	269
Urografia intravenoasă	265	Tratamentul gravidei cu NR ..	269
Diagnosticul paraclinic al nefropatiei de reflux	265	Tratamentul litiazei urinare ...	269
Urografia intravenoasă	265	Investigarea membrilor de fa- milie	269
Scintigrafia renală	265	Bibliografie selectivă	269

DEFINIȚII

Refluxul vezico-ureteral (RVU) constă în refluarea urinei prin joncțiunea vezico-ureterală devenită incompetentă.

Nefropatia de reflux (NR) tinde să înlocuiască termenul de pielonefrită cronică atrofică nonobstructivă utilizat anterior pentru descrierea rinichilor mici, cu cicatrice neregulate. Ea este rezultatul refluxului vezico-ureteral sever.

Există 2 tipuri de RVU: primar și secundar. *RVU primar* se produce datorită unui defect congenital, interesând fie lungimea, fie diametrul segmentului submucos al ureterului, la joncțiunea vezico-ureterală. Deficitul constă în scurtarea segmentului submucos datorită ectopiei laterale congenitale a orificiului ureteral. Cu vârsta, crește segmentul intravezical al ureterului, ceea ce face ca RVU să diminue sau chiar să dispară.

RVU secundar se produce ca urmare a unor afecțiuni câștigate care afectează joncțiunea vezico-ureterală: tuberculoza, chirurgia orificiului ureteral, iradierea vezicii urinare, vezica neurogenă etc.

RVU sever (gradul IV și V) se asociază cu reflux intrarenal (RIR).

RVU primar este prevalent la copii, de altfel sănătoși; evaluarea ecografică a demonstrat RVU la peste 1,2% din nou-născuți .

PATOGENIE

În patogenia RVU primar și a NR sunt implicați factori anatomici, urodinamici și infecțioși.

Factorii majori anatomici care determină competența joncțiunii vezico-ureterale sunt poziția și configurația orificiului ureteral, precum și lungimea segmentului intramural al ureterului. Deplasarea (ectopia) laterală a orificiului ureteral cu scurtarea segmentului submucos al ureterului sunt, probabil, factorii determinanți ai producerii RVU.

Factorii urodinamici implicați în patogenia RVU și NR sunt: a) disfuncția detrusorului, cu creșterea presiunii intravezicale datorită neînhibării contracțiilor detrusorului în timpul fazei de umplere și, respectiv, creșterea presiunii de golire datorită efectului obstructiv al contracțiilor neordonate ale sfincterului uretral; b) disfuncția tractului urinar inferior.

Rolul infecției în patogenia NR este controversat. El poate fi susținut de un istoric cu infecții urinare în copilărie, dar leziunile renale caracteristice NR se pot produce și după refluxul ureteral steril.

La producerea leziunilor NR ar putea contribui, pe lângă factorii urodinamici și infecțioși, și alte mecanisme: extravazarea urinei în parenchimul renal și declanșarea unui răspuns autoimun împotriva glicoproteinei Tamm-Horsfall sau ischemia.

Rolul major în patogenia NR și dezvoltarea leziunilor renale îl are însă severitatea RVU.

Dovezile privind existența agregării familiale a RVU și NR sugerează și *rolul factorilor genetici* în producerea acestor afecțiuni. Se presupune existența unei gene autosomal dominante care în asociere cu factorii de mediu, ar determina RVU. Cercetările în direcția găsirii unui marker genetic sunt în desfășurare.

ANATOMIE PATOLOGICĂ

Aspectul anatomopatologic al NR este similar cu cel al pielonefritei cronice, modificările caracteristice constând în prezența cicatricelor corticale asociate cu anomalii bazinetale și caliceale (macroscopic) și atrofie tubulară cu infiltrat inflamator interstițial (microscopic).

În stadiile finale ale NR și la bolnavii care au proteinurie persistentă și HTA, sunt frecvente leziunile glomerulare reprezentate de glomeruloscleroza focală și segmentară (GSF).

Modificările morfopatologice depind de severitatea refluxului intrarenal (RIR): refluxul important și continuu determină constituirea unui ureter sinuos, dilatat, hipertrofiat și dilatația sistemului pielo-caliceal, cu micșorarea piramidelor și hipertrofia musculaturii netede pielo-caliceale. Aceste modificări se asociază cu tendința la diverse grade de atrofie, variabile de la un lob la altul.

În cazul RIR mai puțin sever, dar prelungit, rinichii sunt mici, asimetrici cu cicatrice corticale, cu zone de atrofie corticală importantă alternând cu zone normale, remarcându-se tendința marcată la atrofie la nivelul polilor renali (în special cel superior).

Cicatricile polare sunt de regulă extensive, reprezentând atrofia mai multor lobi.

Modificările atrofice pot progresa, determinând atrofie tubulară. Tubii atrofici pot conține cilindri coloidali, iar unii dintre ei pot prezenta dilatații chistice.

Interstițiul prezintă infiltrat limfocitar și fibroză.

La nivelul medulei și corticalei pot fi prezente depozite de proteină Tamm-Horsfall înconjurate de limfocite și plasmocite.

Arteriiolele și arterele interlobulare suferă modificări obliterative, vasoconstricție și îngroșarea intimei.

În cazurile în care NR se asociază cu infecții urinare persistente atrofia corticală se însoțește de reacție inflamatorie importantă cu distribuție radială în întreg lobul și fibroză periglomerulară.

Leziunile glomerulare constau în glomeruloscleroză focală și segmentară cu hialinoză, interesând zonele fără cicatrice sau rinichiul controlateral.

Glomeruloscleroza se întâlnește, în special, în stadiul final al NR și la pacienții care asociază proteinurie persistentă și HTA.

Mecanismul propus pentru explicarea producerii leziunilor glomerulare este răspunsul maladadaptativ al glomerulilor la pierderea masei renale, cu modificări hemodinamice la nivelul glomerulilor restanți (mecanisme: hiperperfuzie, hiperfiltrare, scleroză glomerulară).

Prezența leziunilor glomerulare constituie un element de prognostic rezervat.

DIAGNOSTICUL PARACLINIC AL RVU

Prezența RVU poate fi demonstrată prin mai multe metode de explorare:

1) **Cistouretrografia micțională** este metoda cea mai precisă pentru demonstrarea RVU. Este importantă și pentru aprecierea funcției vezicii urinare (măsurarea presiunii vezicale, a ratei fluxului urinar). Este însă o metodă invazivă (umplerea vezicii urinare cu substanță de contrast hidrosolubilă se face prin cateter ureteral sau abord suprapubian) și prezintă riscul suprainfecției.

Cistouretrografia micțională permite *clasificarea refluxului* în funcție de gradul de umplere a ureterului și de dilatația sistemului pielo-caliceal în 5 grade (după Comitetul Internațional de Studiu al Refluxului-1981).

Gradul I - umplerea ureterului cu substanță de contrast.

Gradul II - opacifierea ureterului, bazinetului și calicelor, fără dilatație.

Gradul III - dilatația ușoară sau moderată a ureterului și/sau ureter sinuos și ușoară dilatație a bazinetului.

Gradul IV - dilatația moderată a ureterului și/sau ureter sinuos și dilatația moderată a bazinetului și calicelor.

Gradul V - dilatația importantă și sinuoșitatea ureterului, bazinetului și calicelor.

RVU de gradul IV și V se asociază cu RIR.

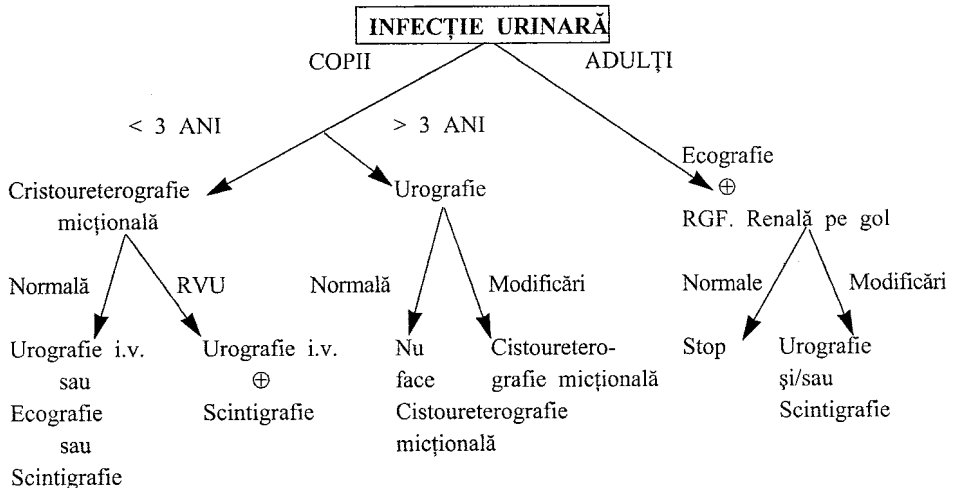


Fig. 1. - Algoritm de investigații pentru RVU și NR.

2) **Cistografia micțională cu izotopi radioactivi** (^{99m}Tc pertechetat). Rezultatele acestei metode se corelează bine cu cele ale cistouretrografiei micționale. Dezavantajul metodei constă în iradierea gonade-

lor. Cistografia mictională cu izotopi radioactivi este puțin utilizată, fiind utilă în special pentru urmărirea bolnavilor cu RVU tratat chirurgical sau conservator.

3) **Ecografia** aparatului renourinar ajută la demonstrarea anomaliilor anatomice (dilația sistemului pielo-caliceal și ureterului) și are o sensibilitate de 92% pentru evidențierea RVU de grad \geq III. Folosită în dinamică furnizează informații despre funcția ureterală.

4) Ca *metode indirecte* pentru demonstrarea RVU pot fi folosite **ecografia Doppler color** (pentru localizarea poziției orificiilor ureterale la nivelul peretelui posterior și aprecierea deplasărilor de la linia mediană) și **urografia intravenoasă**.

DIAGNOSTICUL PARACLINIC AL NEFROPATIEI DE REFLUX

Pentru diagnosticul NR pot fi folosite multiple metode cu valoare inegală: urografia intravenoasă, scintigrafia renală, ecografia și tomografia computerizată.

1) **Urografia intravenoasă cu nefrotomografie** constituie metoda imagistică principală de apreciere a leziunilor parenchimului renal și demonstrarea NR. Ea permite determinarea conturului și dimensiunilor rinichilor, măsurarea grosimii corticalei, evidențierea suprafeței neregulate, cicatriceale a rinichilor și modificările calicelor subiacente (aspect ce constituie "marca" radiologică a NR, fiind patognomonică pentru această afecțiune).

De regulă, leziunile sunt mai frecvente la poli renali, leziunile renale difuze sugerând nefropatia obstructivă.

2) **Scintigrafia renală** (^{99m}Tc -acid dimercaptosuccinic) evidențiază leziunile focale (cicatricele focale care pot "scăpa" urografiei intravenoase) și permite în plus aprecierea funcției renale. Poate detecta leziunile înainte ca acestea să fie evidente radiologic, astfel încât este complementară urografiei intravenoase.

Scintigrafia cu citrat de Galiu⁶⁷ permite evidențierea infecției renale (izotopul radioactiv se localizează în PMN din parenchimul renal).

3) **Ecografia reno-urinară** are sensibilitate și specificitate scăzute pentru demonstrarea NR, dar cu aparatură performantă se obțin date indirecte de NR: dimensiunea rinichilor, evidențierea cicatricelor focale corticale, dilatația pielo-caliceală și fibroza.

4) **Tomografia computerizată** (TC) evidențiază cicatricele focale, ischemia focală, abcese la bolnavii cu PNA severe (cu *E. coli*), cicatricele corticale.

Studiile urodinamice apreciază disfuncția tractului urinar inferior prin determinarea presiunii vezicale și înregistrarea electromiografică a sfincterului uretral.

CLINICA RVU ȘI NR

Manifestările clinice ale RVU și NR sunt variate, cea mai frecventă, în special la copii, fiind reprezentată de infecția de tract urinar complicată.

Severitatea leziunilor renale și a manifestărilor clinice ale bolnavilor cu RVU depinde de severitatea refluxului.

În tabelul 1 sunt menționate principalele manifestări clinice ale RVU și NR.

TABELUL I

Manifestările clinice ale RVU și NR

Infecții urinare HTA benignă/malignă Proteinurie izolată Insuficiență renală Litiază renală Durere lombară Asimptomatici (descoperire întâmplătoare) Manifestări speciale în sarcină

1. **Infecția urinară.** Între 15-60 % din copiii cu infecție urinară au diverse grade de RVU, iar 8-13 % din ei au modificări radiologice ale NR. Infecția urinară trebuie exclusă la orice copil bolnav dar este o manifestare frecventă a RVU și NR și la adult. Algoritmul de investigații al bolnavilor cu infecție urinară este diferit la copii și adulți și este prezentat în fig. 1.

2. **HTA** este frecventă și constituie o complicație tardivă a NR; de regulă este benignă, ocazional poate fi și malignă (cu deteriorarea funcției renale). Riscul apariției HTA crește paralel cu extinderea cicatricelor renale. NR este cea mai frecventă cauză a HTA severă în copilărie, dar este rară în primii 5 ani de viață. În jur de 38% din bolnavii cu NR care ajung la maturitate vor dezvolta HTA.

Nu există dovezi convingătoare pentru susținerea rolului sistemului renină-angiotensină-aldosteron în producerea HTA ne-maligne asociată cu NR unilaterală, dar există date care evidențiază activarea sistemului renină-angiotensină în HTA malignă asociată NR.

La bolnavii cu rinichi mic unilateral trebuie exclusă asocierea NR unilaterale + stenoza arterei renale controlaterală.

3. **Proteinuria** persistentă este factor de prognostic rezervat, fiind expresia leziunilor de GSF și segmentară și hialinoză a regiunilor necicatriceale ale rinichilor. Proteinuria poate apărea după mulți ani de la constituirea cicatricelor severe și ea tinde să crească odată cu declinul funcției renale, însoțindu-se de HTA.

Proteinuria, respectiv glomerulopatia reprezintă una dintre cele mai serioase complicații pe termen lung ale NR.

4. **Insuficiența renală.** NR este o cauză importantă de insuficiență renală. După Bailey, 11,3 % din bolnavii aflați în program de dializă sau transplant renal au NR (majoritatea asociind HTA și proteinuria), procentul crescând la ~ 50% pentru copii aflați în program de dializă (NR reprezentând cea mai frecventă cauză de insuficiență renală de stadiu final la copii).

NR trebuie exclusă la orice bolnav cu insuficiență renală și proteinurie, cu sau fără HTA sau infecții urinare.

Proteinuria asociată insuficienței renale este principalul factor de prognostic nefavorabil.

Mecanismele posibile prin care NR poate progresa către stadiul final al insuficienței renale sunt sintetizate în fig. 2:

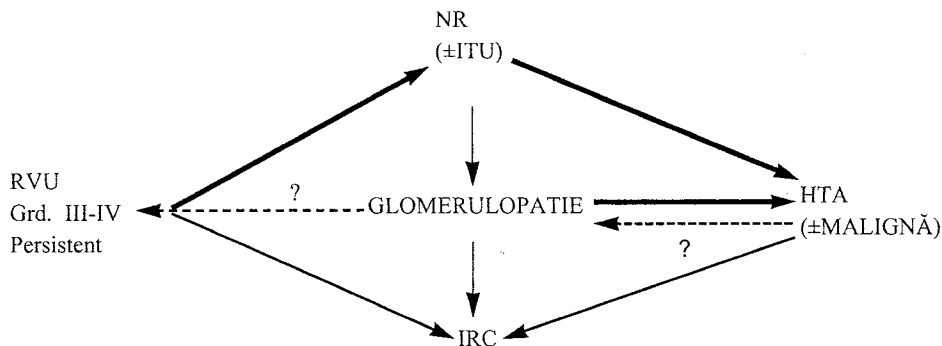


Fig. 2 - Schema care indică posibilitățile de evoluție ale NR și IRC.

5. **Litiaza renală.** Bolnavii cu NR au un risc crescut de apariție a litiazei renale. Litiaza renală este mai frecventă la bolnavii cu infecții urinare necontrolate cu *Proteus* sau alte microorganisme care scindează ureea. Localizările cele mai frecvente ale calculilor sunt la nivelul cicatricelor, în cavitățile medulare sau în calicele dilatate, sugerând ca factor de patogenie staza urinară.

6. **Durerea lombară** este probabil singurul simptom ținând de tractul urinar care poate fi atribuit specific RVU.

Adulții și copiii mari acuză dureri lombare când vezica este plină, durerile intensificându-se la începutul micțiunii și diminuând rapid după golirea vezicii.

Durerile lombare reprezintă o indicație pentru tratamentul chirurgical antireflux la copilul mare și adult.

7. RVU și NR pot fi **asimptomatice** și descoperite întâmplător, cel mai frecvent cu ocazia unui examen ecografic, la indivizi aparent sănătoși, eventual cu simptome digestive.

8. **Manifestări clinice ale NR la gravide.** Gravidele cu NR pot prezenta infecții urinare simptomatice/asimptomatice cu HTA sau preeclampsie. Între 5 și 33 % din femeile cu bacteriurie în timpul sarcinii au anomalii urinare, dintre care cea mai frecventă este NR.

Dintre gravidele cu preeclampsie la ~ 4 % s-a evidențiat NR.

NR trebuie exclusă la orice gravidă care dezvoltă HTA în prima perioadă a sarcinii sau preeclampsie severă/atipică în trimestrul II/III.

La copii, manifestările clinice de RVU și NR includ și enurezisul nocturn/alte complicații urologice (disfuncția tractului urinar inferior, hipospa-

dias, bazinet dublu, duplicitate ureterală, obstrucția joncțiunii pelvi-ureterale) și posibila asociere cu alte anomalii congenitale (b. Hirschsprung, sindrom de colon scurt)

Ecografia fetală poate evidenția modificări de tipul hidronefrozei/hidroureterului; o parte din nou-născuții cu aceste anomalii ecografice intrauterine au RVU.

TRATAMENT

Tratamentul RVU și NR constă în tratamentul chirurgical, de corecție al RVU și respectiv, tratamentul medical - adresat infecțiilor urinare, HTA, bacteriuriei (în special la gravidele cu RVU) și litiazei urinare.

Tratamentul chirurgical. Scopul corecției chirurgicale a RVU constă în prevenirea leziunilor parenchimotoase renale la bolnavii cu RVU continuu și important, sau reducerea riscului de apariție a leziunilor ulterioare la cei care au dezvoltat deja cicatrice. Nu există beneficiu pentru bolnavii cu proteinurie, HTA, insuficiență renală.

Pentru a avea beneficiu tratamentul chirurgical trebuie efectuat foarte devreme la copii, înaintea constituirii leziunilor renale; acestea apar invariabil în primii 2-3 ani de viață și, de obicei, în primele luni.

Indicația principală o constituie copiii cu RVU de grad III-V.

Pentru adulții indicația specifică pentru tratamentul chirurgical o constituie apariția durerii lombare atunci când vezica urinară este plină sau în timpul micțiunii.

Tehnica chirurgicală cea mai folosită este tehnica Cohen transtrigonală, care constă în lungirea tunelului ureteral submucos.

Tehnici recente constau în injectarea pe cale endoscopică în lamina proprie a segmentului submucos al ureterului de teflon sau glutaraldehida, tehnici pentru care nu au fost încă stabilite indicațiile specifice.

În vezica neurogenă asociată cu RVU se poate recurge la divizarea chirurgicală (endoscopică) a sfîcterului uretral extern sau aplicarea de stenturi ureterale în scopul reducerii/stopării RVU.

Tratamentul medical. *Tratamentul infecțiilor urinare* este similar cu cel al oricărei ITU complicate. În general este suficient un tratament cu durată de 5 zile, folosind un agent antimicrobian adecvat (conform antibiogrammei).

În cazul copiilor cu RVU, mai ales de grad \geq III, se recomandă tratament profilactic de lungă durată cu doze mici de chimioterapice sau antibiotice (ex. cu Nitrofurantoin sau Biseptol) până la pubertate sau până la stoparea spontană sau chirurgicală a RVU.

În absența obstrucției tractului urinar sau litiazei urinare asociate RVU, riscul de progresie a leziunilor renale la adulții cu ITU simptomatice/asimptomatice este redus.

Tratamentul HTA. Este obligatorie monitorizarea TA la bolnavii cu RVU. Controlul valorilor tensionale este poate cea mai importantă măsură terapeutică pe termen lung la bolnavii cu NR.

Tratamentul de elecție al HTA din NR îl constituie inhibitorii enzimei de conversie (IEC).

Bolnavii hipertensivi, în special tinerii cu debut recent al HTA, pot beneficia de nefrectomie (cei cu NR unilaterală), deși un studiu prospectiv recent pune acest beneficiu sub semnul întrebării. Rolul profilactic al nefrectomiei nu a fost confirmat.

Tratamentul gravidei cu NR. La gravide se indică să fie tratate orice bacteriurie simptomatică sau asimptomatică. Dacă bacteriuria reapare este necesară menținerea tratamentului antibiotic pe toată durata sarcinii (50 mg Nitrofurantoin/zi).

Femeile cu NR și HTA, dar fără insuficiență renală și fără proteinurie, nu vor fi descurajate să rămână însărcinate, însă necesită supraveghere pe tot parcursul sarcinii.

Se va face ecografie fetală pentru eventualele anomalii ale fătului.

Tratamentul litiazei urinare. Bolnavii cu NR care prezintă dureri lombare, colici ureterale, hematurie macroscopică, ITU recurente, trebuie investigați pentru calculi urinari (radiografie renală pe gol și nefrotomografie pentru calculii radioopaci, urografie intravenoasă dacă bolnavii au colici ureterale).

Tratamentul constă în extragerea calculilor prin tehnici percutane sau în litotripsie.

Investigarea membrilor de familie. La orice copil din părinți cu RVU sau NR trebuie efectuată investigația tractului urinar cât mai curând după naștere (prin cistouretrografie micțională).

BIBLIOGRAFIE SELECTIVĂ

- ABBOT G. D., TAYLOR B., MALING T. M. J. - Incidence of vesicoureteric reflux in infants with sterile urine, Br. J. Urol. 53:73, 1981.
- BAILEY R. R. - An overview of Reflux Nephropathy. In: J. Hodson and P. Kincaid-Smith (eds), Reflux Nephropathy, New York: Masson, 1979.
- SCHRIER W. ROBERT, GOTTSCHALK W. CARL - Diseases of the Kidney, Little Brown and Company, 1993.
- CIOCĂLTEU ALEXANDRU - Nefrologie, Edit. Infomedica, 2000.
- ***Oxford Textbook of Clinical Nephrology, Vol. III, Oxford University Press, 1998.

CAPITOLUL VIII

BOLILE RENALE VASCULARE

Prof. Dr. L. GHERASIM, Dr. ADRIANA ILIEȘIU

Nefroscleroza hipertensivă	271	Hipertensiunea arterială	290
Aspecte morfologice ale nefrosclerozei hipertensive.....	272	Edemul pulmonar acut	
Modele experimentale	272	recurent.....	290
Nefroscleroza rinichiului uman	273	Orientări terapeutice.....	291
Nefroscleroza benignă.....	273	Tratamentul medical ...	291
Nefroscleroza malignă.....	274	Terapia de revascularizare	291
Patogenie.....	275	Rinichiul ateroembolic	292
Ischemia ca primul semn al fibrozei renale.....	277	Tablou clinic	292
Rolul celulelor mezangiale	277	Manifestările renale.....	293
Genele de susceptibilitate renală și HTA.....	278	Insuficiența renală acută	293
Manifestări clinice în nefroscleroza hipertensivă.....	279	Manifestările extra-renale.....	293
Microalbuminuria.....	279	Investigații de laborator....	293
Măsurarea MA.....	279	Explorările renale.....	293
Patogenia MA în HTA.....	280	Examenul biopsic renal....	293
Semnificația MA.....	281	Evoluția.....	294
Rolul patogen al proteinuriei	282	Tratamentul	294
Renoprotecția în HTA.....	283	Tromboza de venă renală.....	294
Nefropatia ischemică.....	286	Condițiile etiologice.....	295
Epidemiologie.....	287	Tablou clinic.....	295
Morfo- și fiziopatologie....	287	Formele acute.....	295
Tablou clinic. Diagnostic.	288	Formele cronice	296
Insuficiența renală acută	289	Explorarea paraclinică	296
Insuficiența renală progresivă	289	Evoluție. Prognostic	296
		Tratament	296
		Bibliografie selectivă	297

NEFROSCLEROZA HIPERTENSIVĂ

Nefroscleroza hipertensivă sau nefroangioscleroza reprezintă consecința efectelor HTA asupra rinichiului. Clasic sunt descrise o formă benignă și o formă malignă, în funcție de modificările histologice renale determinate de severitatea HTA. În cursul evoluției HTA esențiale (primară) pot apărea modificări funcționale și morfologice renale, fără expresie clinică. În

schimb, în HTA accelerată și malignă, indiferent dacă aceasta succede unei HTA esențiale sau nu, manifestările renale sunt pe primul plan. Nefroscleroza hipertensivă poate evolua spre insuficiență renală cronică și uremie. În această etapă, diferențierea nefrosclerozei hipertensive de scleroza renală urmând unor boli renale intrinseci sau unor boli generale este, cel mai adesea, dificilă, dacă nu se cunosc antecedentele de HTA.

Hipertensiunea arterială reprezintă o importantă cauză de insuficiență renală avansată (end stage renal diseases - ESRD). După US Renal Data System (1996), HTA este a doua cauză de IR cronică avansată, după diabetul zaharat, cu o incidență de 25,8% versus 42,3% pentru diabet zaharat. În SUA, incidența IR cronice avansate, inclusiv cea produsă de HTA, a crescut în ultimii 10 ani cu 9,5% pe an, contrastând cu declinul progresiv al incidenței și mortalității prin stroke și boală coronară. În contrast relativ cu datele din S.U.A., incidența IR cronice avansate prin HTA, în Europa este de 7-8%, diferențe explicate parțial prin caracteristicile sistemului de sănătate și prin factorii populaționali. În S.U.A., populația africano-americană are un risc de 2-3,3 ori mai mare de nefroscleroză hipertensivă și IR, față de populația caucaziană; pentru grupul de vârstă 30-43 ani, riscul este de 25 de ori mai mare.

ASPECTE MORFOLOGICE ALE NEFROSCLEROZEI HIPERTENSIVE

Din punct de vedere morfologic, în HTA sunt afectate toate structurile renale. Modificările hipertensive se repercută inițial asupra vaselor preglomerulare, iar glomerulii și interstițiul sunt afectați (interesați) ulterior. Afectarea renală nu este specifică HTA, nici în stadiile avansate ale nefrosclerozei (cu scleroză glomerulară și interstițială și atrofie tubulară), nici în stadiile precoce (cu leziuni ale vaselor preglomerulare caracteristice, dar nedignostice).

Modele experimentale. Leziunile renale, predominant vasculare, din nefroscleroza benignă și malignă la om sunt asemănătoare până la similitudine cu cele din HTA experimentală.

În modelul experimental Goldblatt se realizează o stenoză unilaterală la animale prin pensarea unei artere renale, iar rinichiul aferent este protejat de efectele HTA. În rinichiul controlateral, neprotejat de HTA, se întâlnesc 3 tipuri de leziuni. 1. Remodelarea vasculară este dată de hipertrofia mușchiului neted din media arterelor și arteriolelor, cu creșterea raportului perete/lumen și creșterea rezistențelor preglomerulare. 2. Hialinoza focală preglomerulară afectează preponderent arterele interlobulare și arteriolele aferente. Hialinoza segmentară se asociază mai frecvent cu dilatație vasculară; ea reduce capacitatea de autoreglare a vaselor preglomerulare și determină hipertensiune/hiperfiltrare glomerulară. Este un proces parțial reversibil. 3. Endarterita proliferativă și necroza fibrinoidă reprezintă modificările vasculare cele mai severe și se întâlnesc în nefroscleroza malignă. Endarterita pro-

liferativă afectează arterele interlobulare, iar necroza fibrinoidă arteriolele aferente și ghemul glomerular.

Cel mai apropiat model experimental, în raport cu HTA esențială umană, este modelul șobolanului spontan hipertensiv (SHR). În acest model experimental leziunile vasculare de nefroangioscleroză sunt precipitate (agrate) de dieta bogată în sare, administrarea de DOCA sau de Ag II, dar apar și în condițiile în care TA a fost normalizată sub tratament antihipertensiv. Se prefigurează astfel ipoteza că scleroza arteriolară ar fi favorizată de un defect genetic în sistemul vascular al SHR, defect asociat cu HTA. Prin urmare, HTA genetică și leziunile vasculare renale s-ar putea dezvolta paralel.

Nefroscleroza rinichiului uman. În HTA la om, ca și în HTA experimentală, se pot găsi la nivel renal două tipuri lezionale, corespunzând severității hipertensiunii și factorilor bioumorali asociați HTA esențiale și celei maligne.

Nefroscleroza benignă cuprinde modificările morfologice renale în faza benignă a HTA.

Macroscopic, rinichii sunt ceva mai mici decât normal (11×6 cm). Suprafața subcapsulară este fin granulată, iar capsula este adesea aderentă.

Modificările vasculare. La microscopia optică (M.O.) modificările cele mai caracteristice și mai frecvente sunt hialinizarea segmentară și scleroza arterelor interlobulare și a arteriolelor aferente. În media peretelui arterial se depune hialin, iar numărul celulelor musculare este diminuat. Depozite de hialin fin, granular se evidențiază cu ajutorul microscopiei electronice (ME). Hialinoza arteriolară este consecința transferării constituenților plasmatici în peretele vascular. Celulele juxtaglomerulare, hipertrofiate, conțin un număr crescut de granulații, asociate cu creșterea reninei plasmatică. Celulele musculare netede sunt atrofiate. Aceste modificări nu se regăsesc la nivelul arteriolei eferente. Arterele interlobulare au lamina elastică fragmentată și reduplicată și fibroză subendotelială. La nivelul arteriolelor interlobulare apar îngroșare intimală de tip fibroelastic și hiperplazia celulelor netede în intimă, precum și hipertrofia celulelor musculare în medie. Arterele arcuate și cele lobulare conțin depozite de lipide și modificări de tip aterosclerotic.

Leziunile de hialinoză segmentară arteriolară deși nu sunt caracteristice nefroangiosclerozei hipertensive sunt cel mai des întâlnite leziuni la biopsia renală la hipertensivi. Se întâlnesc însă la aproximativ 30% din glomerulonefrite, în ischemia renală și în HTA renovasculară. Deși sunt mai frecvente în HTA, iar severitatea lor se corelează cu prezența cardiopatiei ischemice, relația lor cu HTA este una circumstanțială.

Modificările vaselor preglomerulare determină ischemie la nivelul tuturor structurilor renale. În fazele precoce ale HTA glomerulii nu sunt afectați. În HTA de lungă durată se produc retracția ghemului glomerular și îngroșarea capsulei Bowman cu evoluție către hialinoză completă și sclero-

roză. Ocazional, matricea mezangială crește prin proliferare mezangială focală.

Modificările tubulointerstițiale sunt minime în nefroscleroza benignă. Se pot întâlni tubi dilatați, cu diferite grade de fibroză, cu îngroșarea membranei bazale și cu cilindrii în lumen. În HTA cu evoluție îndelungată pot să apară fibroză interstițială (manifestată prin arii cicatriceale în formă de V) și inflamație cronică. Fibroza interstițială crește în HTA severă și de lungă durată, iar volumul interstițiului se corelează cu nivelul creatininei serice. Consecința fibrozei interstițiale este scăderea filtratului glomerular, prin reducerea numărului de arteriole eferente și a rețelei capilare postglomerulare.

Nefroscleroză malignă apare în formele de HTA accelerată sau malignă. Se întâlnește din ce în ce mai puțin în prezent, de când tratamentul antihipertensiv a devenit mai eficace și mai răspândit în populația hipertensivă. Deși în marea majoritate a cazurilor nefroscleroza malignă este de cauză hipertensivă, ea se poate găsi rar, la persoane anterior normotensive și care dezvoltă un sindrom hemolitic-uremic sau insuficiență renală acută post partum. Nefroscleroza malignă, ca leziune, se întâlnește numai la nivelul vaselor care au suferit remodelare hipertensivă.

Macroscopic, rinichii pot să fie de dimensiuni normale și cu suprafața subcapsulară netedă, dacă HTA benignă precedentă a fost de scurtă durată, sau cu suprafața fin granulată în faza cronică. Pe suprafața renală pot apărea hemoragii petesiale (rupturi arteriolare), iar pe secțiune pot apărea pete gălbui (infarcte mici corticale, degenerescență tubulară sau necroză).

Modificările vasculare caracteristice sunt *endarterita proliferativă la nivelul arteriolelor interlobulare și necroza fibrinoidă a arteriolelor aferente* care cuprinde și ghemul glomerular. Consecințele sunt prezența glomerulitei necrotizante și modificările tubulointerstițiale.

La MO, în arteriolele interlobulare, intima proliferază intens, iar lumenul vasului este redus până la ocluzie. Intima conține fibre concentrice pseudoelastice (din celulele miointimale elongate și din fibrile fine de țesut conjunctiv). În jurul intimei media este întinsă, fără hipertrofie. La nivelul arteriolei aferente necroza fibrinoidă reprezintă elementul histologic major. Peretele arteriolar este înlocuit de un material eozinofil, granular, care la imunofluorescență este pozitiv pentru fibrină. Nucleii celulari dispar. Uneori peretele arteriolar este infiltrat de celule inflamatorii (neutrofile, mononucleare), cu aspect histologic de arteriolită necrozantă. Lumenul arteriolar poate fi complet obstruat, cu infarctizări distal. În formele mai puțin severe, discontinuitatea endoteliului duce la extravazarea componentelor sanguine în peretele vasului, chiar în absența necrozei fibrinoide.

Afectarea vasculară determină leziuni glomerulare și tubulointerstițiale.

În *ghemul glomerular* la peste 30% din glomeruli se întâlnesc leziuni de glomerulită necrozantă focală sau segmentară, cu tromboze. Leziunile necrotice glomerulare conțin fibrină și celule spumoase. La ME se constată fisuri endoteliale, depunere subendotelială de material fibrilar dens, rupturi

capilare. Matricea mezangială poate fi crescută. În fazele terminale necroza fibrinoidă de obicei dispare, iar leziunile glomerulare sunt asemănătoare cu cele din glomerulonefritele cronice. Punerea în evidență în HTA a leziunilor focale în arteriola aferentă asociate cu necroză fibrinoidă ajută la diagnosticul diferențial.

Modificările tubulointerstițiale sunt secundare reducerii severe a fluxului arterial și afectării glomerulare. Se întâlnesc frecvent dilatația chistică a tubilor cu fibroză peritubulară și celulele inflamatorii (limfocite și plasmocite), peritubular și în jurul glomerulilor sclerotici. În HTA accelerată prezența de modificări de necroză tubulară acută la biopsia reală, crește șansa de recuperare a funcției renale. Modificările severe tubulointerstițiale apar concomitent cu scăderea filtrării glomerulare și se pot normaliza prin tratament antihipertensiv.

Modificările patologice din HTA accelerată sau malignă pot regresa, în bună parte prin terapie antihipertensivă eficientă. Necroza fibrinoidă dispare în câteva zile, iar fibrina din arteriolele aferente și glomeruli este înlocuită prin hialin. Proliferarea intimală și reducerea lumenului arterelor interlobulare nu dispar, dar sunt înlocuite de fibroză celulară. Persistă astfel ischemia în ariile afectate și consecințele sale glomerulare, interstițiale și pe funcția renală.

Modificările vasculare caracteristice HTA accelerate se întâlnesc nu numai în rinichi; aspecte asemănătoare se produc și în alte organe: pancreas, ficat, tract gastrointestinal, creier, retină, mușchi scheletici. Îngustarea lumenului arterial duce la modificări ischemice în regiunile adiacente și eventual la manifestări clinice.

În concluzie între cele două forme de nefroangioscleroză există diferențe fundamentale. În forma benignă modificările morfologice se întâlnesc la nivelul mediei vasului, mai ales în fazele precoce ale bolii (arteriole aferente, artere arcuate și interlobare).

În nefroscleroza malignă, leziunile dominante și precoce afectează intima - endarterită proliferativă - cu ischemie renală secundară, deși cuprind și necroza fibrinoidă a mediei. Ischemia renală duce la glomerulită necrozantă și modificări tubulointerstițiale.

Aspectele morfologice din nefroscleroza malignă reflectă două mecanisme de bază ale cercului vicios al HTA: activarea sistemului renină-angiotensină și afectarea capacității excretorii renale.

PATOGENIE

Modificările morfologice din nefroscleroza hipertensivă sunt rezultatul modificărilor hemodinamice determinate de HTA sistemică. Modificările microvasculare descrise în nefroscleroza hipertensivă nu sunt specifice însă

hipertensiunii și se întâlnesc în stimularea cronică a sistemului renină-angiotensivă (SRA), sindromul Bartter, abuzul de laxative la vârstnici și în leziunile din sindromul hemolitic uremic.

La pacienții cu nefroscleroză benignă se întâlnesc două tipuri de leziuni: glomeruloscleroza focală și segmentară (GSFS) și glomeruloscleroza globală cu colaps ischemic glomerular, ambele ducând la scleroza glomerulară. Un ipotetic răspuns renal prin autoreglarea fluxului sanguin în HTA este ilustrat în fig. 1.

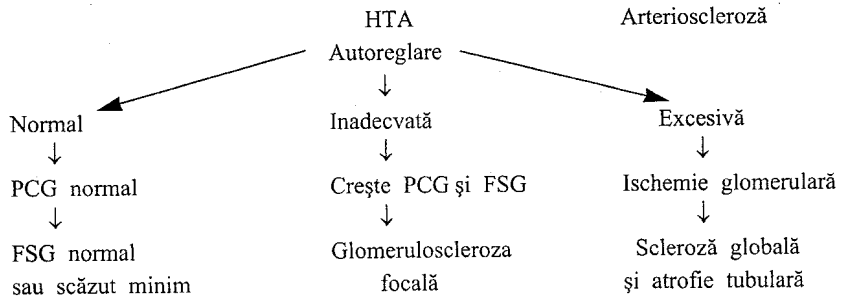


Fig. 1 - Răspunsul autoreglator la HTA. Inadecvat - în hiperglicemie, HTA, reducerea masei de nefroni. PCG = presiunea capilară glomerulară; FSG = fluxul sanguin glomerular.

Creșterea fluxului arteriolar secundar hipertensiunii arteriale determină vasoconstricția arteriolei aferente la care se adaugă feedback-ul tubuloglomerular (de la semnalele maculei densa). Acesta se manifestă în segmentele distale ale vaselor preglomerulare și determină autoreglarea fluxului și presiunii de la nivelul capilarului glomerular.

Când vasoconstricția arteriolei aferente este excesivă, ischemia glomerulară, consecința reducerii lumenului arteriolei aferente, este marcată și este urmată de scleroza globală a glomerulului. Vasoconstricția excesivă a arteriolei aferente este urmată de reducerea drastică a presiunii și fluxului în capilarul glomerular. Colapsul ghemului glomerular secundar ischemiei determină afectarea viabilității podocitelor și/sau ancorarea acestora de membrana bazală (MB). Există dovezi care arată că pentru o bună funcționare a celulelor endoteliale este necesar un nivel fiziologic de "shear stress" pentru a nu se sintetiza și elibera Ag II și endotelină, substanțe vasoconstrictoare, ca și pentru o sinteză normală a oxidului nitric, un autocoid vasodilatator. Un nivel scăzut de shear stress sensibilizează celulele endoteliale la injurie, previne apoptoza și diminuează răspunsul la citokine. Activarea concomitentă a sistemului SRA, prin scăderea fluxului sanguin în arteriola aferent, stimulează citokina TGF-beta ("transformin grow factor beta") și se declanșează cascada mecanismelor ce duc la fibroză renală.

Glomeruloscleroza focală și segmentară (GSFS) este o altă leziune morfologică întâlnită în nefroscleroza hipertensivă. Mecanismul prin care ischemia induce GSFS nu este încă clarificat. O ipoteză susține autoreglarea

inadecvată a arteriolei aferente care determină transmiterea TA sistemice crescute la nivelul glomerulului, cu creșterea presiunii și fluxului intraglomerular. A doua ipoteză susține constricția marcată a arteriolei eferente, secundară ischemiei glomerulare, cu expansiunea ghemului glomerular care ar determina o tracțiune mecanică asupra podocitelor (mecanism descris de Kriz).

Ischemia ca primul semn al fibrozei renale. Fibroza interstițială cu leziuni tubulare severe este constant întâlnită în nefroscleroza hipertensivă. În general leziunile tubulointerstițiale sunt un factor de prognostic în evoluția bolilor renale, independent de leziunea care le-a inițiat. Ischemia este prima care declanșează semnale fibrogenice ce declanșează cascada răspunsului celular și molecular determinând creșterea matricei extracelulare.

O consecință a hipoperfuziei renale este creșterea marcată a producției de renină de către aparatul juxtaglomerular, cu generarea de Ag I, Ag II, endotelina-1, TGF-beta și factorul de creștere derivat din plachete (PDGF-B) sunt implicate în fibroză. În culturi de celule mezangiale Ag II crește secreția de endotelină-1. De asemenea crește expresia genei de TGF-beta și de mRNA al PDGF în interstițiu. Crește astfel matricea extracelulară și mai ales de colagen IV în interstițiu. În nefroangioscleroza benignă, dar mai ales în stenoza de arteră renală, se constată hipertrofia aparatului juxtaglomerular. Recent s-a constatat că Ag II determină creșterea expresiei TGF-beta 1 în fibroblaști.

Rolul celulelor mezangiale în fibroza renală. Mecanismele prin care modificările hemodinamice din HTA duc la modificări biologice nu sunt încă pe deplin cunoscute. Glomeruloscleroza se asociază cu expansiunea matricei extracelulare. Studiul celulelor mezangiale a arătat implicarea acestora în creșterea matricei extracelulare. În culturi de celule, celulele mezangiale produc expansiunea matricei extracelulare în proporție directă cu stresul exercitat asupra lor.

S-au descris trei tipuri de stres exercitat de forțele vasculare:

- Stresul laminar, al fluidului, se manifestă la nivelul capilarului glomerular. Reacția la acest stres este determinată de celulele endoteliale, care acționează ca senzor, și de celule musculare netede ca efector. Stresul laminar nu are efect direct asupra celulelor mezangiale.

- Presiunea hidrostatică afectează celulele mezangiale deoarece membrana bazală este discontinuă. Presiunea hidrostatică care acționează asupra celulelor mezangiale este egală cu presiunea hidrostatică capilară glomerulară. Nu se cunoaște însă nivelul patologic al presiunii hidrostatice care determină reacția celulelor mezangiale.

- Stresul triaxial este determinat de creșterea presiunii în capilarul glomerular care are drept consecință distensia glomerulului renal (ce poate crește cu până la 30%) și afectarea membranei bazale glomerulare. Pe suprafața epitelială a MB se află proiecții citoplasmice ale celulelor mezangiale care suferă în acest mod un stretch (o întindere triaxială).

Variațiile TA sistemice, în condițiile în care autoreglarea arteriolei aferente este eficientă, duc la un volum glomerular practic nemodificat (cu

mici variații de 0,4%) de tip pulsatil. Când autoreglarea este însă inefficientă se produc modificări importante ale volumului glomerular, de peste 7,3%. Aceste modificări se întâlnesc în diabetul zaharat, în rinichiul unic și sunt agravate de prezența HTA.

Celulele mezangiale, ca răspuns la întinderea ciclică, sintetizează mai mulți factori: *transforming growth factor - beta 1* (TGF-beta 1), *vascular endothelial growth factor* (VEGF) și *connective tissue growth factor* (CTGF). Activitatea TGF-beta 1 crește dacă concentrația extracelulară de glucoză este crescută sau dacă celulele mezangiale sunt supuse unui "stretch" ciclic important. VEGF este un factor promotor al permeabilității vasculare și, în experiment, creșterea nivelului său determină proteinurie.

În concluzie, hipertensiunea glomerulară determină o întindere triaxială a celulelor mezangiale. Printr-un proces complex de semnale intracelulare acestea proliferază și se induce "up regulation" a mediatorilor celulari și a receptorilor acestora. TGF-beta 1 și CTGF joacă un rol în expansiunea matricei extracelulare și în apariția sclerozei renale. În afară de acumularea matricei extracelulare, celulele mezangiale sintetizează VEGF care afectează permeabilitatea glomerulară. Sinteza de VEGF este "up regulată" de Ag II, TGF-beta 1 și stretch.

Genele de susceptibilitate renală și HTA. În modele experimentale de HTA la șobolani, o constricție inadecvată la nivelul arteriolei aferente determină glomeruloscleroză focală și afectare renală progresivă, chiar în prezența unor valori tensionale modeste. Ulterior a fost identificată o genă a susceptibilității renale la HTA. S-a introdus astfel conceptul de gene ale susceptibilității renale, care ar determina apariția și gradul de afectare renală în HTA.

Stenoza experimentală de arteră renală se asociază cu leziuni ischemice glomerulare și fibroză tubulo-interstițială marcată în rinichiul stenotic, care este protejat de efectele HTA sistemice. Fluxul sanguin post-glomerular este redus marcat atât în stenoza de arteră renală cât și în nefroscleroza hipertensivă ca o consecință a îngustării arteriolelor aferente. În stenoza experimentală de arteră renală, ischemia duce la neoexpresia unor antigeni tubulari, ca vimentina, care determină un răspuns inflamator responsabil de fibroză tubulo-interstițială. Astfel, genele care determină răspunsul interstițiului și tubilor renali la ischemie cronică ar putea fi implicate în dezvoltarea nefrosclerozei hipertensive.

Candidații posibili pentru polimorfismul genetic ce determină nefroscleroza hipertensivă sunt substanțe paracrine și autocoizi (kalikreina, sintetaza oxidului nitric, endotelina, TGF-beta, PDGF). Aceștia influențează pe de o parte răspunsul celulelor endoteliale și musculare netede la creșterea fluxului și presiunii în arteriola aferentă și, pe de altă parte modifică răspunsul la cantitatea crescută de sare de la nivelul maculei densa. Un rol direct îl joacă și aldosteronul, care determină răspunsul vascular la HTA.

Genele de susceptibilitate renală determină scleroza și insuficiența renală avansată, chiar la valori moderate ale TA, mai ales la populația africană-americană.

MANIFESTĂRI CLINICE ÎN NEFROSCLEROZA HIPERTENSIVĂ

Manifestările clinice de nefroscleroză benignă din HTA esențială, cel mai adesea lipsesc. Ele pot apărea tardiv în evoluția unei HTA, fiind însoțită sau nu de alte determinări ale organelor țintă (cord, creier). Manifestările renale sunt extrem de reduse; ele pot începe și rămâne ca microalbuminurie sau proteinurie (sub 0,5/24 ore), însoțite sau nu de hematurie microscopică. Afectarea renală poate fi decelatată numai la explorări funcționale renale (FPR, FE, FG). Insuficiența renală cronică este extrem de rară în nefroangioscleroza benignă; prezența sa justifică explorări mai amănunțite, pentru a identifica alte afecțiuni cu interesare renală, care coexistă cu HTA: boală renovasculară, nefropatie ischemică ateroembolică, boală renală intrinsecă etc.

În HTA accelerată sau malignă, cu nefroangioscleroză malignă, sindromul clinic este tipic: HTA severă (cu TAD > 130 mmHg), encefalopatie hipertensivă, modificări ale FO (hemoragii, exsudate sau edem papilar), insuficiență renală progresivă sau acută, anemie hemolitică microangiopatică. Nefroangioscleroza malignă se exprimă clinic printr-o insuficiență renală progresivă (în zile sau săptămâni), cu tablou clinic de uremie și encefalopatie. Proteinuria și microhematuria sunt constante și de grad variabil.

Netratată corect, nefroangioscleroza malignă duce la deces în primul an de la descoperirea sa, prin uremie, insuficiență cardiacă sau encefalopatie hipertensivă. Terapia antihipertensivă eficace, combinată sau nu cu hemodializa sau transplantul renal, au ameliorat semnificativ evoluția acestei grave afecțiuni. Supraviețuirea la 5 ani este în prezent de aproximativ 75%.

Diagnosticul de nefroscleroză hipertensivă este, de multe ori, un diagnostic de excludere a altor boli renale. Biopsia renală diagnostică este indicată în practică numai la pacienți care nu au HTA formă accelerată și/sau un istoric de HTA veche, care au creatinină serică sub 2,5-3 mg/dl și proteinurie care depășește 1,5 gm/24 ore.

MICROALBUMINURIA

Microalbuminuria (MA) este o manifestare clinică de afectare renală precoce din HTA. Este definită ca eliminarea renală de albumină de 30-300 mg/24 ore sau de 20-200 μ g/min. În diabetul zaharat (DZ) insulinodependent, asociat sau nu cu HTA, MA are valoare diagnostică de afectare glomerulară precoce și valoare predictivă de dezvoltare a nefropatiei diabetice manifeste. În HTA, MA ridică probleme de patogeneză și prognostic: a) dacă este un marker de afectare renală, sau exprimă numai disfuncția endotelială; b) dacă este un factor de risc (FR) cardiovascular.

Măsurarea MA. MA nu este detectabilă prin mijloace convenționale, ci se determină prin metode radioimunologice, de imunoturbidometrie sau nefelometrie. Sunt în curs de evaluare teste de screening ca

micro-Bumin sau testul Albusture, cu limita inferioară de detectare a albuminei de 40 mg/l și respectiv 29 mg/l.

MA se întâlnește în situații normale (efort fizic, ortostatism) și este variabilă la aceeași persoană de la o zi la alta. Dozarea MA cu cea mai mică variabilitate o reprezintă dozarea sa în primul eșantion din urina de dimineață.

Prevalența proteinuriei în HTA și relația sa cu nivelul TA. În HTA esențială prevalența proteinuriei este între 4-16% la determinarea cu Albustix. Variabilitatea prevalenței proteinuriei depinde de selecția pacienților, de valorile și vechimea HTA la intrarea în studiu, cât și de tratamentul medicamentos anterior (beta-blocante, ACE-I sau diuretice). Obezitatea, fumatul și antecedentele familiale de HTA cresc excreția urinară a albuminei la persoanele normotensive.

MA se corelează pozitiv cu valorile TA (mai ales TA sistolică) determinate ambulator și cu valorile TA la monitorizare ambulatorie continuă (corelație mai bună). Hipertensivii "nondippers" (la care TA nu scade cu peste 10% în cursul nopții) au o prevalență crescută a MA în raport cu hipertensivii "dippers". Detectarea MA la pacienții hipertensivi ar putea reprezenta astfel o alterare a profilului circadian normal al TA.

Patogenia MA în HTA. MA în HTA esențială este o consecință a creșterii pasajului transglomerular al albuminei, ca urmare a modificărilor hemodinamice sau a afectării permeabilității glomerulare.

Ipo-teza hemodinamică. Presiunea hidrostatică glomerulară este reglată prin constricție-dilatație în arteriolele eferentă (mai sensibilă la acțiunea Ag II) și aferentă (mai sensibilă la vasodilatația determinată de peptidele natriuretice atriale). În mod normal, creșterea TA duce la o vasoconstricție autoreglatoare a arteriolei aferente, care menține presiunea de filtrare glomerulară nemodificată. În HTA și DZ, autoreglarea deficitară a arteriolei aferente crește presiunea interglomerulară, cu hiperperfuzie și hiperfiltrare.

Experimental, la șobolanii sensibili la sare, la creșterea presiunii arteriale, se constată reducerea rezistenței arteriolei aferente, cu creșterea presiunii capilare glomerulare și, în final, cu glomeruloscleroză. La șobolanii spontan hipertensivi, care au HTA independentă de aportul de sare, evoluția afectării renale este mai lentă. Diferența de comportament renal este rezultatul modificărilor presiunii intraglomerulare (tabelul I).

TABELUL I

Modificări renale în HTA sensibilă și rezistentă la sare

Parametrii	HTA sensibilă la sare	HTA rezistentă la sare
Flux sanguin renal	↓	↑
Fracția filtrare	↑	↓
Presiunea intraglomerulară	↑	↓

Prevalența MA este mai mare la hipertensivii cu HTA sensibilă la sare și la hipertensivii non-modulatori, la care ingestia de sare nu crește fluxul sanguin renal, iar capacitatea renală de a elimina sodiul este mai mică.

Pacienții hipertensivi cu afectare renală mai frecventă - negri, diabetici, obezi, vârstnici - au mai frecvent HTA dependentă de aportul de sare. MA la aceștia ar putea fi un marker de afectare renală și un indicator prognostic de boală renală progresivă.

În concluzie, în teoria hemodinamică mecanismele care duc la MA ar putea fi următoarele:

- HTA se transmite anormal la nivel glomerular, prin autoreglarea inadecvată a arteriolei aferente;
- creșterea presiunii glomerulare duce la hiperfiltrarea de cantități mici de albumină;
- creșterea numărului de nefroni determină o hiperfiltrare globală glomerulară.

Ipoteza nonhemodinamică. MA este dependentă și de hiperpermeabilitatea MB glomerulare, nu numai de factorul hemodinamic. Creșterea permeabilității s-ar datora pierderii încărcăturii anionice a MB glomerulare, dar ar putea fi și consecința acțiunii unui factor de permeabilitate vasculară, sintetizat de celulele endoteliale și mezangiale.

Hiperpermeabilitatea vasculară glomerulară determină MA și proteinurie în DZ, în glomerulonefrite și posibil și în HTA.

Semnificația MA. MA are o semnificație deosebită în DZ și HTA față de glomerulopatiile intrinseci, în care MA și proteinuria sunt manifestări constante.

În DZ tip II, MA este un marker al disfuncției endoteliale, inclusiv al disfuncției endoteliale glomerulare. MA asociată cu HTA crește riscul de evoluție către nefropatie diabetică patentă, cu proteinurie.

În HTA interesul pentru studiul MA se datorează faptului că în mai multe studii, eliminarea crescută de albumină în urină s-a asociat cu o incidență mai mare a complicațiilor cardiovasculare (HVS, ischemie miocardică, retinopatie), chiar și după corectarea datelor în funcție de vârstă, sex, obezitate și nivelul HTA. De asemenea, grosimea peretelui arterei carotide (indexul intimă medie) determinată prin ecografie 2 D a fost mai mare în HTA cu MA.

În HTA, în absența DZ, MA nu pare să aibă semnificația unui marker de depistare precoce a nefroangiosclerozei hipertensive. MA se asociază cu HTA sensibilă la sare, cu creșterea lipoproteinelor aterogene în ser și creșterea morbidității și mortalității cardiovasculare. În unele studii longitudinale însă, MA la hipertensivi s-a asociat cu o scădere în timp, semnificativ mai importantă, a clearance-ului la creatinină. Hipertensivii cu MA ar putea avea o reducere mai rapidă a funcției renale decât cei fără MA.

MA ar reprezenta în HTA un marker al disfuncției endoteliale. La fel ca și în DZ, pacienții cu HTA și MA au nivele serice crescute ale Factorului von Willebrand, care este un marker al disfuncției endoteliale.

În HTA, MA se asociază frecvent cu hiperlipemie. Prezența MA se corelează cu nivele crescute de trigliceride, apolipoproteine B și nivele

mai scăzute de HDL-C. De asemenea LDL-C și Lp (a) au nivele crescute la hipertensivi în prezența MA.

Asocierea MA-dislipidemie s-ar datora pierderii urinare de albumine și creșteri ale lipidelor serice. O altă explicație ar fi acțiunea nocivă a creșterii lipidelor serice asupra rinichiului, cu MA consecutivă. Unele studii au arătat rolul hiperlipemiei în progresia nefropatiilor, atât în experiment, cât și la pacienți cu sau fără diabet. Numeroase observații susțin ipoteza implicării lipidelor în glomeruloscleroză și progresia bolilor renale. Lipoproteinele aterogene pot activa diferite substanțe citoreglatoare în celulele glomerulare, endoteliale și mezangiale, determinând glomeruloscleroză și pierderea albuminei în urină.

În concluzie, MA ar putea fi un marker important de afectare a organelor țintă în HTA și un factor de risc cardiovascular, atât în HTA, cât și la populația sănătoasă.

Pe lângă MA sau proteinurie, în deteriorarea progresivă renală în HTA sunt implicați și alți factori: nivelul TA realizat prin tratament, tipul de medicație utilizată, precum și rata de filtrare glomerulară inițial excesivă (prin aport de sare sau de proteine în exces). De altfel, măsurile principale de renoprotecție în HTA, DZ și în bolile renale intrinseci se adresează HTA, MA sau proteinuriei și scăderii aportului de proteine.

Rolul patogen al proteinuriei. În ultimii ani s-a studiat relația între HTA, proteinurie sau microalbuminurie și progresia bolii renale. Această relație era demonstrată mai de mult pentru nefropatia din DZ tip I, dar a devenit evidentă și pentru microalbuminuria din DZ tip II, cu sau fără HTA, precum și în HTA cu microalbuminurie. Proteinuria neselectivă și nu cea selectivă este cea care are efecte pe progresia bolii renale. Dovada că proteinuria prin ea însăși reprezintă un factor de risc pentru progresia bolii renale a fost adusă și de studiul MDRD (*Modification of Diet in Renal Disease*), care a demonstrat că fiecare reducere a proteinuriei cu 1 g (realizată prin controlul HTA și aport proteic scăzut), încetinește progresia bolii renale. De asemenea studiul REIN (*Ramipril Efficacy in Nephropathy*), efectuat la nefropatii nondiabetice proteinurice, a arătat că rata excreției urinare de proteine este singurul predictor independent de progresie a bolii și de IR avansată.

Mecanismul prin care proteinele filtrate la nivel glomerular au efect "toxic" (nociv) și promovează inflamația interstițială și scleroza glomerulară și renală este parțial cunoscut (fig. 2). Nivelul filtrării de proteine la nivel glomerular se corelează cu gradul presiunii hidrostatice și cu permselectivitatea glomerulară. Filtrarea de macromolecule, prezentă în HTA și în bolile renale cu hiperfiltrare glomerulară, este în parte modulată de Ag II. La pacienții cu DZ, hiperglicemia și formarea de metaboliți glicozilați modifică suplimentar permeabilitatea capilară. Epiteliul mai permeabil permite ca macromoleculele de albumină și imunoglobuline să intre în capsula lui Bowman și tubul proximal. Resorbția de către celulele tubului proximal a proteinelor plasmatiche ultrafiltrate excesiv conduce la injurie celulară și

declanșează sinteza excesivă de substanțe vasoactive; acestea stimulează și activitatea chemotactică, proliferarea fibroblastelor și inflamația interstițială, ducând în final, la sinteza crescută de matrice extracelulară și cicatrice (scleroză) renale. Gradul injuriei interstițiale pare să fie un predictor mai bun decât leziunile glomerulare ale declinului funcțional renal ulterior.

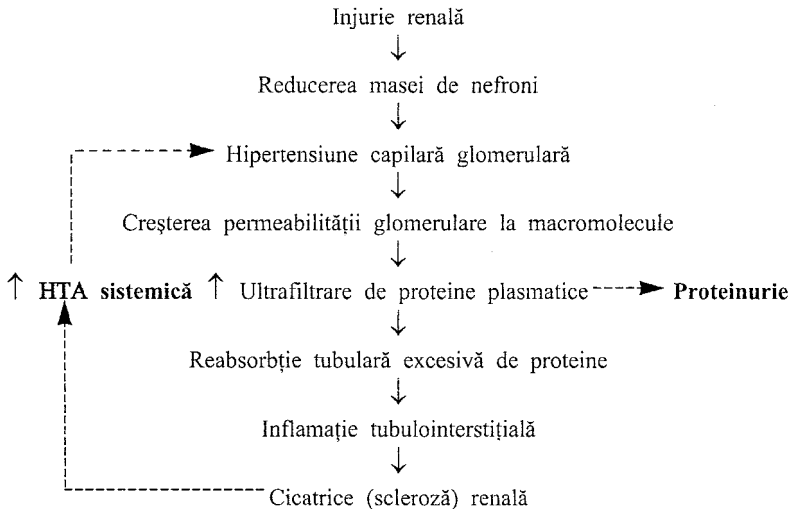


Fig. 2 - Reprezentarea schematică a rolului hipertensiunii glomerulare asupra permeabilității glomerulare și progresia injuriei renale (după P. Ruggenenti et al - modificată).

În lumina acestor date, reducerea proteinuriei glomerulare (inclusiv a microalbuminuriei), în bolile însoțite sau nu de HTA, reprezintă un mijloc patogenetic de reducere a progresiei alterării funcționale renale și astfel de "renoprotecție".

RENOPROTECȚIA ÎN HTA

Termenul de "renoprotecție" se referă la capacitatea unui grup de medicamente sau mijloace farmacodinamice de a încetini sau opri progresia afectării funcționale renale spre IR avansată. DZ, HTA și nefropatiile glomerulare - primare sau secundare - sunt condițiile patologice care realizează peste 3/4 din totalul IR avansate; întrucât HTA este practic invariabil prezentă în aceste situații "nefroprotecția" prin tratamentul HTA a devenit o problemă extrem de importantă și actuală, cel puțin pentru aceste afecțiuni.

Mijloacele dovedite de a preveni progresia afectării renale - morfologice și funcționale - spre IR avansată sunt relativ limitate:

- Tratamentul etiologic și patogenetic al nefropatiilor cronice (cu rezultate extrem de modeste).

- Scăderea TA la nivele țintă speciale (sub 130/85 mmHg).
- Restricția proteică.

Mecanisme prin care TA contribuie la progresia afectării renale, în bolile renale secundare sau primitive sunt cel puțin trei: a) modificările morfologice arteriolare renale (la începutul bolii) care pot duce la ischemie, glomeruloscleroză și leziuni interstițiale; 2) alterarea autoreglării renale, producerea de hipertensiune glomerulară și hiperfiltrare; 3) asocierea cu alți factori de risc cardiovasculari (DZ, dislipidemie), care realizează și independent alterări funcționale și morfologice renale.

Una din dovezile importante asupra rolului HTA în renoprotecție și scăderea riscului de dezvoltare a unei IR avansate a adus-o studiul MRFIT (*Multiple Risk Factor Intervention Trial*). Majoritatea cazurilor de IR avansată au fost găsite în clasele II și III de HTA, dar un risc semnificativ mai mare pentru dezvoltarea de afectare renală a fost constatat și la persoanele cu TA sistolică 130-139 mmHg, și TA diastolică 80-88 mmHg, comparativ cu persoanele cu TA sub 120/80 mmHg.

Beneficiile reducerii progresiei afectării renale prin tratamentul corect al HTA au fost dovedite indubitabil în nefropatia diabetică și ulterior în nefropatiile cu proteinurie.

JNC VI a precizat *intensitatea terapiei antihipertensive* pentru reducerea evenimentelor cardiovasculare și renoprotecție sugerată anterior de numeroase studii controlate. Pentru pacienții hipertensivi cu DZ, în special cei cu microalbuminurie sau proteinurie - TA trebuie redusă sub 130/85 mmHg, nivelul optim al TA fiind 120/80 mmHg. Pentru persoanele cu HTA esențială, protecția organelor țintă, inclusiv a rinichiului, se realizează la valori ale TA sub 140/90 mmHg (evident fără alterarea perfuziilor regionale).

Selecția medicației antihipertensive pentru nefroprotecție pare, în prezent, precizată. Un control adecvat al HTA, indiferent de tipul de medicație folosit, reduce afectările organelor țintă, inclusiv ale rinichiului. Medicamentele folosite, în special, pentru renoprotecție în HTA sunt: ACE-I, blocanții receptorilor de angiotensină și, în parte, blocanții de calciu.

ACE-I au efecte renoprotective speciale prin: 1) controlul HTA sistemic și a presiunii de filtrare glomerulare; 2) reducerea vasoconstricției arteriolei eferente și, ca urmare, scăderea suplimentară a procesului de hiperfiltrare glomerulară caracteristică injuriei renale din HTA, DZ sau nefropatiile glomerulare; 3) reducerea eliminării de proteine urinare, mediată indirect prin modificările hemodinamice specifice și direct prin acțiunea pe membrana bazală glomerulară; 4) inhibiția proliferării mezangiale (celulare și matriceale) produsă de Ag II și reducerea interacțiunii între Ag II și factorii de creștere (implicați în promovarea sclerozei glomerulare). Efectele favorabile ale ACE-I în nefroprotecție au fost dovedite în afectările renale din DZ tip I și DZ tip II cu microalbuminurie sau nefropatie (cu sau fără HTA), HTA esențială cu microalbuminurie sau proteinurie și în bolile renale

nondiabetice cu proteinurie. Riscul relativ de IR avansată este mai mare și la pacienții hipertensivi nondiabetici.

Blocanții receptorilor de angiotensină (losartan, valsartan, irbesartan) au confirmat recent, prin studii controlate, efecte pozitive în renoprotecție. Ei au indicații asemănătoare cu ale ACE-I și, în plus, au un efect mai complet pe SRA, o toleranță mai bună și efecte adverse minime. Blocanții receptorilor AT₁ înlocuiesc ACE-I în nefroprotecție, când aceștia nu pot fi utilizați sau sunt contraindicați.

Blocanții canalelor de calciu (BICa) sunt folosiți parțial, pentru renoprotecție, având în vedere efectele lor antihipertensive, dar și efectele biologice specifice pe structurile vasculare. BICa realizează reduceri similare ale HTA sistemice de același grad cu ACE-I, dar efectele lor pe hemodinamica renală sunt diferite. Dihidropiridinele (DHP) dilată artera aferentă, dar nu au efect pe artera eferentă și pot produce o creștere a presiunii de filtrare glomerulară; în schimb non-DHP au un efect parțial vasodilatator și pe artera eferentă și realizează o creștere mai mică a presiunii de filtrare. În plus de efectele hemodinamice, BICa au și alte efecte renale:

- ameliorează permeabilitatea glomerulară și reduc proteinuria;
- reduc formarea de radicali liberi de oxigen;
- reduc vasoconstricția produsă de endotelina 1 și stimulează eliberarea de NO;
- reduc, în final, mecanismele de producere a glomerulosclerozei.

Deși toate blocantele de calciu au efecte antihipertensive în grad variat, DHP și non-DHP au unele efecte renale diferite. Pentru renoprotecție se recomandă folosirea în special a non-DHP (tabelul II).

TABELUL II

Elementele de diferențiere a BICa în renoprotecție

Variabile	DHP	non-DHP
Presiunea capilară glomerulară	→	↓
Sinteza de matrice mezangială	→	↓
Permeabilitatea membranei glomerulare	→↑	↓
Autoreglarea renală	abolită	parțial abolită

Rezultatele pe termen lung ale BICa în încetinirea progresiei afecției renale cronice, la persoane diabetice sau nondiabetice, cu sau fără HTA, sunt puțin concludente. Obligator este reducerea TA la nivele țintă scăzute (sub 130/85 mmHg) pentru întreaga perioadă de 24 ore. La hipertensivii diabetici sunt de preferat ACE-I sau asocierea acestora cu non-DHP. BICa de tip DHP din generația a 2-a trebuie luați în considerare la pacienții cu HTA refractară (în asociație cu ACE-I și diuretice) sau în cazul contraindicării ACE-I. Asocierea de BICa și ACE-I are efecte antihipertensive aditive, dar posibil și efecte de nefroprotecție mai bune, datorită mecanismelor renoprotective specifice (tabelul III).

TABELUL III

Mecanisme renoprotective ale ACE-I și blocanților de Ca

<i>ACE-I</i>	<i>B/Ca</i>
Reduc HTA sistemică Reduc hipertensiunea glomerulară Scad proteinuria Scad formarea de vasoconstrictori, factori de creștere (PDGF) și citokine (TGF-beta) Scade preluarea mezangială de macromolecule Scad fibroza tubulo-interstițială Ameliorează disfuncția endotelială	Reduc HTA sistemică Reduc contracția la endotelina-1 Scad formarea de radicali liberi (non-DHD, amlodipina) Stimulează eliberarea de NO Scad efectul macromoleculor pe mezangium

NEFROPATIA ISCHEMICĂ

Nefropatia ischemică (NI) a fost acceptată în ultimul timp ca o nouă entitate nosologică și ca o importantă cauză de insuficiență renală. Termenul de nefropatie ischemică - așa cum a fost definită inițial - se referă la o reducere semnificativă a ratei filtrării glomerulare (GRF), produsă de obstrucția hemodinamic semnificativă a fluxului sanguin în artera renală a unui rinichi solitar sau în ambele artere ale celor doi rinichi. Întrucât cauza cea mai frecventă a ischemiei renale cronice este ateroscleroza arterelor renale, afecțiunea mai este denumită și nefropatia aterosclerotică sau boala renovasculară aterosclerotică (termeni imprecizi). Aceste condiții determină nefropatie ischemică, numai dacă reduc semnificativ fluxul sanguin renal și se însoțesc de limitare funcțională renală. În nefropatia ischemică HTA este cel mai adesea prezentă (fig. 1).

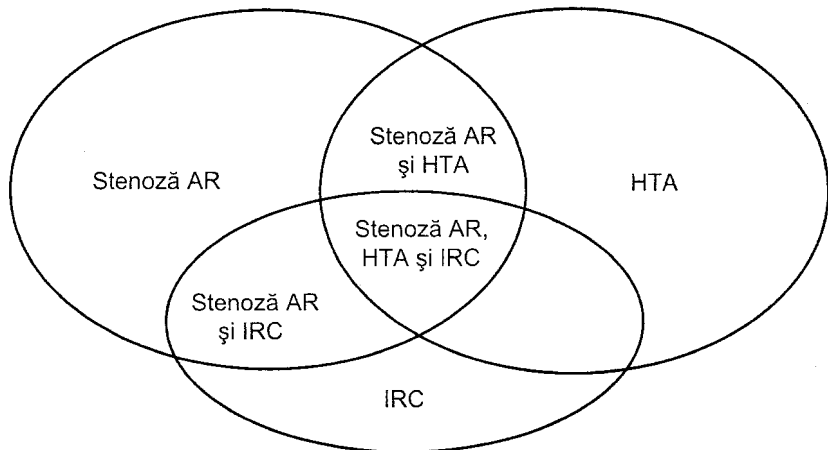


Fig. 3 - Interacțiunea între stenoza de arteră renală, hipertensiune și insuficiența renală cronică. Nefropatia ischemică cuprinde numai cazurile de stenoză de arteră renală și insuficiență renală, cu sau fără hipertensiune arterială. AR = arteră renală; HTA = hipertensiune arterială; IRC = insuficiență renală cronică.

Ischemia renală se găsește ca element comun și în alte afectări renale: hipertensiunea arterială renovasculară, infarctul renal, nefroscleroza (nefroangioscleroza) hipertensivă, rinichiul ateroembolic; aceste condiții patologice se pot intrica cu NI, dar sunt net diferite de aceasta prin aspectele morfologice, funcționale, clinice, evolutive și terapeutice.

Epidemiologie. Datele privind prevalența NI sunt disparate și provin în bună parte din studiile necropsice și angiografice, precum și din cercetarea condițiilor etiologice ale stadiilor avansate de IR.

Studiile necropsice mai vechi pe cazuri neselectate, au găsit stenoze ateromatoase de peste 50% din diametrul arterei renale la 17% din normotensivi și la 56% din pacienții hipertensivi. Într-o serie de 5 194 proto-coale necropsice consecutive s-au găsit stenoze renale semnificative la 4,3% din toți pacienții, la 8,3% dintre diabetici și la 10,1% din diabeticii hipertensivi. În majoritatea statisticilor, bilateralitatea leziunilor vasculare renale a fost întâlnită la 30%-50% dintre pacienți.

Studiile angiografice efectuate pentru evaluarea arteriopatiilor periferice sau a leziunilor anevrismale aortice au confirmat stenoze renale semnificative (>50% din diametrul vasului) unilaterale la 42% și bilaterale la 57%. La pacienții la care se efectuează coronarografie pentru cardiopatie ischemică, prevalența stenozelor arterelor renale este în medie de 13%. În general prevalența leziunilor vasculare renale este mai mare la persoanele peste 50 ani, la persoanele cu determinări vasculare aterosclerotice variate, și la pacienții cu nivele de creatinină serică peste 1,5 mg/dl.

Dimensiunea epidemiologică a NI poate fi parțial apreciată prin studiul prevalenței nefropatiei ischemice la pacienții cu insuficiență renală. Deși în etapa de IR diferențierea dintre nefroangioscleroza hipertensivă și nefropatia ischemică este extrem de grea, se apreciază că 11% - 16,5% dintre pacienții care intră într-un program de dializă regulat au nefropatie ischemică.

MORFO- ȘI FIZIOPATOLOGIE

În NI arterele renale și ramurile lor principale, unilateral sau bilateral, au leziuni ateromatoase în diverse grade de evoluție, unele dintre acestea producând stenoze de peste 50%. La aprox. $\frac{1}{2}$ din pacienți leziunile sunt bilaterale, și o parte sunt complexe, fisurate sau ulcerate. Leziunile vasculare renale coexistă cu leziuni aterosclerotice în teritorii preferențiale: aorta toracică și abdominală (inclusiv anevrisme), axele arteriale femuroiliace, arterele coronare epicardiace, arterele carotide etc.

Leziunile stenozante arteriale renale sunt progresive, fapt demonstrat de studiile angiografice. După o perioadă de urmărire de 6-18 luni, progresia angiografică a fost constantă la 49% din 237 pacienți urmăriți. Rata progresiunii leziunilor este variabilă, oscilând între 1,5-5% pe an, dar la aprox. 15% din pacienți progresia se face relativ rapid spre ocluzie arterială completă.

Progresia leziunilor aterosclerotice renale se asociază cu scăderea progresivă a GRF și a dimensiunii rinichiului. Rinichiul sau ambii rinichi afectați de ischemie tind să devină mai mici, scăzând cu mai mult de 10% din mărimea inițială. Scăderea GRF și a funcției renale sunt variabile și dependente de: 1) presiunea de perfuzie scăzută în aria subperfuzată; 2) posibila asociație - de altfel frecventă - cu nefroangioscleroza hipertensivă; 3) asociația cu leziunile renale ateroembolice (embolism colesterolic); 4) hipoperfuzia - intermitentă sau prelungită - realizată prin medicația antihipertensivă, și în special prin ACE-inhibitori.

Scăderea funcției renale, până la IR avansată, necesitând dializă, se realizează în primul rând prin progresia leziunilor stenozante, care determină o perfuzie cu regim de subfiltrare. Folosirea intensă a medicației antihipertensive poate reduce suplimentar presiunea de perfuzie distal de stenoză și GRF. În plus, folosirea ACE-I în aceste condiții, prin reducerea vasoconstricției arterei eferente, reduce și mai mult presiunea de filtrare glomerulară. Embolismul colesterolic - cu punct de plecare din arterele renale stenozate sau aortă - constituie un factor major în deteriorarea morfologică și funcțională a NI. Cristalele de colesterol sunt embolizate în arterele cu diametrul de 150-300 μm , cele mai afectate fiind arterele arcuate, interlobare și arterele terminale. Embolismul colesterolic produce, pe lângă ocluzie vasculară, și o reacție inflamatorie vasculară și interstițială cu repercusiuni importante funcționale (vezi cap. "Rinichiul ateroembolic").

Ischemia renală cronică afectează în primul rând regiunea medulară. Date experimentale au demonstrat că în rinichiul stenozat se produce o reacție tubulointerstițială marcată, cronică, cu preservarea relativă a glomerulilor. Tubii renali proximali și distali ai rinichiului cu stenoză vasculară sunt sever contractați (atrofie, degenerare), în timp ce volumul glomerular, în aceeași regiune are modificări minime. Unele date experimentale au arătat că modificările fibrotice în rinichiul cu stenoze sunt amplificate de folosirea ACE-I.

Mecanismele intime care conduc la NI și alterarea progresivă sau rapidă a funcției renale sunt în parte cunoscute. Episoadele ischemice intermitente activează mecanisme vasoconstrictoare (endotelină, tromboxan) și duc la modificări ultrastructurale (scăderea ATP, acumularea de Ca intracelular, disfuncția celulelor endoteliale și mezangiale, formarea de radicali liberi).

Se pare că ischemia cronică renală prin stenoză vasculară modifică profilul antigenic al epiteliului tubular și inițiază un răspuns imun mediat celular, cu efecte tubulointerstițiale.

TABLOU CLINIC. DIAGNOSTIC

Tabloul clinic al NI este relativ variat, dar în majoritatea cazurilor NI trebuie suspectată în următoarele situații:

1. Insuficiență renală acută apărută în cursul tratamentului HTA, în special cu ACE-I.

2. Azotemie progresivă la un pacient cu HTA renovasculară cunoscută.

3. Edem pulmonar acut supraadăugat unei HTA incomplet controlate și unei insuficiențe renale.

4. Azotemie progresivă la o persoană vârstnică cu HTA refractară și severă.

5. Azotemie progresivă la o persoană vârstnică cu determinări aterosclerotice multiple (periferice, aortice, carotidiene, coronare) sau azotemie progresivă, inexplicabilă la un pacient vârstnic.

În fond, insuficiența renală (acută, rapid progresivă sau cronică), asociată sau nu cu HTA moderat-severă sau refractară, la o persoană peste 50 ani cu determinări aterosclerotice, justifică o investigație screening sau țintită pentru NI. Identificarea NI este importantă pentru clinician, pentru că ea reprezintă o cauză potențial reversibilă de IR la un pacient hipertensiv.

Insuficiența renală acută (IRA) poate fi manifestarea inițială a unei NI, de obicei în 2 situații:

- Apariția sa la 1-14 zile de la inițierea tratamentului cu ACE-I, pentru o HTA considerată esențială; acești pacienți au foarte probabil stenoze renale severe bilaterale sau stenoze pe un singur rinichi funcțional, și reducerea vasoconstricției arteriolelor eferente prin ACE-I scade dramatic presiunea de filtrare glomerulară.

Nefropatia ischemică acută se poate produce însă, mai rar, după folosirea diureticelor sau a altor medicamente antihipertensive.

- Ocluzia bruscă a unei artere renale importante, cel mai frecvent printr-un proces trombotic, sau mai rar embolic. Se realizează triada clasică durere acută lombară, HTA și hematurie, sugestivă de ocluzie arterială renală și eventuala constituire a unui infarct renal.

Nefropatia ischemică cu IRA este sugerată de contextul clinic, de examenul sedimentului urinar, practic nesemnificativ și de absența semnelor de necroză tubulară acută, glomerulonefrită sau nefrită interstițială. Când IRA și oliguria sunt datorate unei ocluzii bilaterale a arterelor renale, examenul de urină poate mima pe cel întâlnit în necroza tubulară acută.

Insuficiența renală progresivă apare relativ frecvent în NI prin embolism renal colesterolic (vezi cap. "Rinichiul ateroembolic"). Manifestările clasice ale ateroembolismului sunt caracteristice, sugerând, câteodată, vasculita sistemică. Pe studii necropsice, embolizările renale de colesterol se găsesc în medie la aprox. 15% dintre pacienții cu ateroscleroză cu determinări multiple.

Majoritatea pacienților cu NI au *insuficiență renală cronică*, HTA de grad variat, sediment urinar inactiv, proteinurie minimă. Pentru un diagnostic corect investigația acestor bolnavi este laborioasă și cel mai frecvent pacienții sunt catalogați a avea nefroscleroză hipertensivă. Ultrasonografia Duplex, renografia cu ACE-I sau angiografia (intraarterială) cu substrație digitală sunt investigațiile care dau elemente optime pentru diagnosticul de NI, necesare în cazul indicației de revascularizare.

Hipertensiunea arterială de diverse grade de severitate, cu sediment urinar sărac, este un element comun în nefroscleroza hipertensivă, hipertensiunea arterială renovasculară și nefropatia ischemică. Diferențierea între NI și HTA renovasculară, relativ ușoară teoretic (tabelul IV) este uneori dificilă în practică.

TABELUL IV

Diferențele dintre NI și HTA renovasculară (după Zucchelli P. et al, 1997)

	<i>NI</i>	<i>HTA renovasculară</i>
Pacienți tipici	Persoane vârstnice	Persoane în jur de 50 ani
Cauzele bolii	Ateroscleroză generalizată	Displazie fibromusculară sau ateroscleroză stenoizantă focală
Mecanismul bolii	Hipoperfuzie globală	Hipoperfuzie unilaterală
Tablou clinic	Insuficiență renală + HTA	HTA
Date experimentale	Un rinichi - un clip	Doi rinichi, un clip
Teste noninvazive folositoare	Ultrasonografia Duplex Renografia cu ACE-I; RMN	Raport renină/vene renale, Testul cu Captopril. Renografia cu ACE-I

Edemul pulmonar acut recurent este o manifestare specială întâlnită în nefropatia ischemică. Pacienții au edeme pulmonare recurente, HTA de severitate variată și insuficiență renală; edemele pulmonare nu se corelează totdeauna cu severitatea HTA și a insuficienței renale. În peste 90% din cazuri stenoza arterelor renale este bilaterală sau există o stenoză pe rinichi unic. Revascularizarea renală previne, de regulă, recurența edemului pulmonar.

Fiziopatologia acestui sindrom este probabil dependentă de mai mulți factori. Răspunsul excelent al HTA la revascularizare și posibila regresie a insuficienței renale indică originea renovasculară a hipertensiunii și corelația acesteia cu edemul pulmonar. Hipervolemia este, de asemenea, un factor important: în cazul stenozelor arteriale renale nu se mai produce natriureză la creșterea presională, rezultând hipervolemie. Adesea există un factor cardiac suplimentar pentru edemul pulmonar, produs de boala coronară coexistentă nefropatiei ischemice aterosclerotice sau de disfuncția diastolică a ventriculului stâng (și funcția sistolică conservată) datorată HVS hipertensive. În condițiile disfuncției diastolice, hipervolemia precipită constituirea edemului pulmonar.

Evaluarea diagnostică a unui bolnav suspectat de nefropatie ischemică este laborioasă și uneori neconcludentă. Ea se concentrează pe algoritmul de diagnostic al insuficienței renale - acute sau cronice - de cauză neprecizată și, eventual, pe algoritmul de diagnostic al HTA renovasculară.

Sedimentul urinar, ca și nivelul de creatinină serică sau clearance-ul la creatinină nu sunt diagnostice. Creatinina serică este un index infidel al funcției renale în această situație. O stenoză renală unilaterală de peste 70% se asociază adesea cu reducerea GRF (la un rinichi), dar fără creșterea

concentrației creatininei serice. Pentru creșterea creatininemiei este necesară o pierdere de peste 50% din masa renală. Constatarea unei asimetrii semnificative a mărimii rinichiului (peste 1,5-2 cm) se întâlnește în nefropatia ischemică, dar este un element nespecific.

În practică, detectarea nefropatiei ischemice se bazează pe un indice de suspiciune înalt și pe evaluarea neinvazivă (rar invazivă) a afectării (bilaterale sau unilaterale) arterelor renale. Ultrasonografia Duplex poate furniza informații asupra vitezei fluxului sanguin și a gradientelor de presiune. Renografia cu captopril apreciază indirect diferențele de perfuzie renale. Variante tipuri de angiografie noninvazivă (angiografia RMN, angiografia TC) sunt utile pentru evaluarea circulației renale, fără a furniza informații sigure asupra folosirii și succesului revascularizării.

ORIENTĂRI TERAPEUTICE

Spre deosebire de HTA renovasculară, în care orientarea terapeutică predominantă este o procedură de revascularizare, în NI obiectivele principale privesc prevenirea progresiei insuficienței renale, la un pacient cu patologie polivasculară, asociată foarte frecvent și cu HTA.

Tratamentul medical este cel comun, orientat spre HTA și insuficiența renală. Terapia antihipertensivă cu ACE-I sau blocanți de receptori AT1 este nefroprotectivă și încetinește progresia bolii la pacienții cu nefropatie diabetică sau la bolnavii cu HTA primară și albuminurie. În NI aceste medicații pot precipita sau agrava insuficiența renală. Mai mult, normalizarea presiunii arteriale și cu alte antihipertensive, poate deteriora funcția renală, reducând presiunea de perfuzie dincolo de stenoze. În aceste situații, administrarea, cu prudență, a unei asociații de ACE-I sau de blocanți AT1 cu blocanți de calciu, poate aduce beneficii terapeutice. În schimb, asocierea de doze mari de diuretice cu ACE-I, la pacienții cu NI, poate crește riscul de IRA.

Pentru limitarea progresiei aterotrombozei sunt necesare, de asemenea, și alte tratamente medicale: statine, antiagregante plachetare, controlul factorilor de risc. Efectele terapiei conservatoare pe funcția renală rămân controversate; în unele studii creșterea progresivă a creatininei serice a fost semnalată numai la 5-10% din pacienți, pe când în altele, ameliorarea funcțională renală s-a realizat numai după revascularizare. Dezvoltarea stenozelor bilaterale, dovedită angiografic, este relativ frecventă; ea a fost semnalată la 18% din pacienții cu stenoză renală unilaterală inițială, într-o perioadă de 2 ani, element care subliniază progresiunea bolii, în pofida tratamentului medical.

Terapia de revascularizare reprezintă o opțiune teoretic valabilă și posibilă: ea salvează parenchimul renal înainte ca ischemia să evolueze spre infarct sau scleroză renală, reducând în același timp unul din mecanismele presoare. Experiența cu terapia de revascularizare, la pacienții cu NI (HTA și IR) este limitată și presupune un diagnostic complet, funcțional și

lezional, renal și extrarenal. Ea poate fi realizată prin angioplastie percutană transluminală renală sau pe cale chirurgicală, cu scopul de a recupera funcția renală și de a preveni IR avansată (terminală). Indicațiile se fac mai mult pentru prezervarea funcției renale decât pentru controlul HTA. Ameliorări prin aceste proceduri au fost semnalate la 25-65% din cazuri, cu o urmărire medie de 24-35 luni. Ameliorarea postrevascularizare este definită, în general, ca o scădere cu minim 20% a concentrației creatininei serice. Rezultatele sunt încurajatoare, mai ales că insuficiența renală, în aceste cazuri, rezultă din mecanisme multiple și intricate: scăderea presiunii de perfuzie dincolo de stenoze, alterarea funcțională renală produsă de HTA sistemică precedând constituirea stenozelor și ateroembolismul renal din plăcile fisurate, aortice sau renale. Selecția pacienților pentru o procedură de revascularizare trebuie să fie riguroasă. Se apreciază că IR este ireversibilă, dacă sunt prezente mai multe criterii din următoarele: mărimea rinichiului mai mică de 9 cm, artera(e) renale nepatente și fără flux retrograd, absența perfuziei renale la UIV, prezența glomerulosclerozei difuze (la PBR) și o creatinină serică peste 4 mg/dl. Pentru cazurile care nu pot fi revascularizate, dializa renală și tratamentul antihipertensiv, rămân singurele alternative terapeutice.

RINICHIUL ATEROEMBOLIC

Rinichiul ateroembolic este o condiție patologică rară și constant subdiagnosticată. În această situație, embolismul renal se produce în arterele renale mici, prin cristale de colesterol care au punct de plecare plăcile aterosclerotice fisurate sau fracturate, situate pe marile vase (în special aortă). Studiile necropsice pe populația neselectată găsesc embolii colesterolice în diverse organe, la 0,15-3,4% din cazuri, dar la 25% până la 77% dintre pacienții care au decedat după angiografie sau chirurgie vasculară. Adesea ateroembolismul este localizat în special la membrele inferioare, dar de multe ori este diseminat, cuprinzând multiple organe (rinichi, inimă, tractul gastrointestinal, pancreas, creier, mușchi, tegumentul).

Rinichiul este afectat prin embolism colesterolic în până la 50% din cazurile de ateroembolism. Embolizarea renală cu colesterol se poate produce pe vase renale normale, dar cel mai adesea procesul se dezvoltă pe rinichi cu leziuni de ateroscleroză în diverse etape de evoluție. Prin consecințele sale morfologice și funcționale, *rinichiul ateroembolic reprezintă o formă de nefropatie ischemică*.

Tablou clinic. Rinichiul ateroembolic se suspectează sau diagnostichează clinic la pacienți, de regulă peste 60 ani, cu istoric de ateroscleroză cu diverse localizări (periferică ileofemurală, anevrism de aortă abdominală, aterom protruziv de aortă toracică, stroke ischemic aterosclerotic etc.) sau, mai rar, cu istoric de embolism colesterolic. *Factorii predispozanți* sunt prezenți foarte frecvent și preced manifestările renale cu zile, săptămâni sau

1-2 luni. Într-o serie semnificativă de embolism colesterolic multivisceral și insuficiență renală (IR) severă, prezența factorilor predispozanți a fost semnalată la 96% din cazuri: arteriografii (inclusiv aortografie - 85%), tratament anticoagulant (aprox. 76%) sau chirurgie vasculară recentă (inclusiv by pass aortocoronarian).

Există însă cazuri de ateroembolism spontan și cu absența oricăror factori predispozanți cunoscuți.

Manifestările renale ale embolismului colesterolic sunt, de obicei, pe prim plan; ele se asociază, de regulă, cu *manifestări extrarenale* extrem de variate.

Insuficiența renală acută (IRA) sau *insuficiența renală* (IR) *rapid progresivă* sunt manifestările clinice cele mai frecvente. Acestea apar la zile, săptămâni sau 1-2 luni, după factorii precipitanți ai ateroembolismului sau chiar în absența lor. IR se asociază cu proteinurie sub 1 g/l, microhematurie (la aprox. 1/2 din cazuri) și, de excepție, cu proteinurie nefrotică. Practic toți pacienții au HTA accelerată sau cu debut recent, iar aprox. 50% dezvoltă edem pulmonar acut. Rareori, la vârstnici, cu ateroscleroză avansată, emboliile renale colesterolice produc tablou clinic de sindrom nefrotic.

Manifestările extrarenale ale bolii ateroembolice sunt înalt sugestive pentru diagnostic: gangrenă limitată la haluce sau gangrenă distală, live-do reticularis, mialgie (ischemică), necroze limitate cutanate, disconfort abdominal, hemoragie gastrointestinală, tablou de pancreatită, AIT sau stroke, tulburări vizuale (emboli retinieni), insuficiență cardiacă. Polimorfismul manifestărilor clinice - extrarenale și renale - sugerează adesea o vasculită sistemică. În afară de IR aparent fără cauză, pacienții pot fi însă asimptomatici.

Investigațiile de laborator sunt nespecifice. În afara sindromului urinar - posibil nefritic - cu proteinurie sub 1 g/l, pot fi prezenți markeri de inflamație acută: VSH crescut, proteina C reactivă etc. Complementul seric (CH50, C3, C4) este variabil modificat, dar mai frecvent scăzut. La aprox. 50% din cazuri se constată eozinofilie periferică sau/și eozinofilurie (aspect sugestiv), iar uneori trombocitopenie. De excepție au fost semnalate observații p ANCA pozitive. Examenul fundului de ochi poate arăta cristale colesterolice retiniene (la aprox. 20% din cazuri), aspect cu mare valoare diagnostică.

Explorările renale imagistice nu sunt diagnostice, deoarece ateroembolismul renal poate apărea pe o nefropatie ischemică sau în afara acesteia. Scintigrama renală cu Gallium-67 arată o fixare întârziată a radio-trasorului, explicată prin natura inflamatorie a bolii ateroembolice renale. Aspectele scintigrafice sunt nespecifice, și se întâlnesc și în tumorile renale solide sau bolile hematologice sau în diverse nefropatii inflamatorii.

Diagnosticul de certitudine de rinichi ateroembolic se face direct pe **examenul biopsic renal** sau indirect prin *biopsia cutanată* a unei leziuni ischemice sau prin examenul FO. Mulți bolnavi cu rinichi ateroembolic sunt gravi și nu tolerează biopsia renală. Când examenul histologic este posibil, se găsesc cristale de colesterol în arterele arcuate sau în arteriole. Prezența cristalelor de colesterol declanșează o reacție locală inflamatorie,

inclusiv a endoteliului vascular, cu infiltrat inițial cu polinucleare, urmat de reacție cu celule gigante și fibroză. Procesul patologic pare a se produce în "valuri" de embolizare, fapt sugerat de leziunile găsite, care au diverse grade de inflamație. Rareori cristalele de colesterol din capilarele glomerulare se asociază cu aspect de glomerulonefrită necrotizantă sau chiar de glomeruloscleroză focală și segmentară (când este prezentă o proteinurie nefrotică). Obstrucția vasculară renală și reacția inflamatorie a vaselor și glomerulilor explică în bună parte mecanismele insuficienței renale.

Evoluția bolnavilor cu rinichi ateroembolic este severă, pe de o parte datorită determinărilor aterosclerotice multiorgan și, pe de altă parte, datorită particularităților insuficienței renale. Rata mortalității la un an este între 65 și 70%, iar majoritatea supraviețuitorilor rămân în program de dializă cronică. Aprox. 50% din decese se produc prin complicații cardiace, legate de prezența bolii coronare și de agravarea HTA produsă prin obstrucția microvasculară diseminată și stimularea sistemului renin-angiotensină prin ischemia renală. Restul deceselor se produc prin recurența embolismului colesterolic (în special în tractul gastrointestinal), progresia IR și prin tulburări metabolice (cașexie).

Tratamentul pacienților cu rinichi ateroembolic se concentrează pe prevenirea recurenței emboliilor colesterolice, pe tratamentul insuficienței renale și a mecanismelor sale patogenice specifice, și pe tratamentul problemelor cardiovasculare.

În toate cazurile trebuie *identificate și eliminate condițiile favorizante ale ateroembolismului*: cateterismul arterial, tratamentul anticoagulant, intervențiile chirurgicale aortice sau arteriale.

Hipertensiunea arterială și/sau insuficiența cardiacă necesită, de regulă, combinații de medicamente vasodilatatoare: ACE-I, blocanți de calciu, diuretice de ansă, eventual antagoniști alfa-adrenergici. Nivelul TA "țintă" este de 140/80 mm Hg și pentru atingerea sa este nevoie de tratament antihipertensiv energetic și eventual hemodializă (pentru a reduce supraîncărcarea volemică).

Reacția inflamatorie renală și sistemică produsă de embolism, și consecințele sale pot fi atenuate prin *administrarea de corticosteroizi*, în puls-terapie sau cu doze mici de prednisolon (0,3 mg/kg). Se poate încerca, în speranța stabilizării plăcilor de aterom, administrarea de statine. *Hemodializa* are indicație obligatorie atât în cazurile de IRA, cât și în IR rapid progresivă. Ea poate controla hipervolemia și tulburările metabolice. O parte din bolnavi care depășesc etapa severă a bolii, trebuie să rămână într-un program de hemodializă prelungit și, eventual, să fie evaluați pentru oportunitatea tratamentului specific pentru nefropatia ischemică.

TROMBOZA DE VENĂ RENALĂ

Tromboza de venă renală (TVR) este o condiție patologică relativ rar întâlnită morfopatologic și foarte rar diagnosticată în practică. Ea se poate produce pe o singură venă renală sau pe ambele, acut sau cronic.

Condițiile etiologice ale TVR sunt multiple (tabelul I).

TABELUL V

Condiții etiologice asociate cu TVR

Invazie prin tumoră (carcinom renal)
Extensie de la tromboza VCI
Compresie extrinsecă (tumori retroperitoneale, ganglioni, anevrism aortic)
Sindrom nefrotic
Traumatism
Hemoconcentrație (deshidratare la copii)
Sindrom de hipercoagulabilitate
Sarcină sau contraceptive orale

TVR se întâlnește relativ frecvent în carcinomul renal, ca rezultat al invaziei neoplazice; uneori tromboza se extinde - ocluziv sau neocluziv - și în VCI. În era folosirii intensive a tratamentului anticoagulant, extensia unei tromboze iliace la VCI și venele renale reprezintă o eventualitate foarte rară. Sindromul nefrotic (SN) prin boli glomerulare primitive sau secundare se asociază variabil (10-30%) cu TVR. Riscul trombotic este mai mare în amiloidoză, nefrita lupică, glomerulonefrita membranoasă, glomerulonefrita mezangio-capilară, însoțite de SN. Scleroza focală glomerulară și nefropatia diabetică sunt citate, excepțional, drept cauză de TVR. Riscul asocierii SN cu TVR este crescut când albuminemia serică este sub 2 g/dl, în prezența unui nivel crescut de alfa 2-antiplasmină sau a unui nivel scăzut de AT III. TVR în SN, se poate asocia cu manifestări trombotice în alte teritorii: tromboză venoasă profundă (femurală sau femuroiliacală), tromboembolism pulmonar - TEP, tromboze arteriale. Mecanismele tendinței trombogene în SN sunt dependente în parte de stază, hiperlipidemie și hipervâscozitate, dar mai ales de anomalii biologice prezente, care sugerează o stare de hipercoagulabilitate: scăderea nivelului AT III, anomalii în activitatea proteinelor C și S, creșterea agregabilității plachetare și eritrocitare, fibrinoliza deficientă sau creșterea nivelelor plasmatice ale unor factori procoagulanți [fibrinogen, factorul VIII, Lp(a)].

La copii, sindroamele de deshidratare se asociază clasic cu TVR acută.

Alte condiții patologice asociate cu TVR sunt rar întâlnite în practica clinică.

Tabloul clinic al TVR este relativ puțin caracteristic și el depinde de caracterul acut sau cronic al trombozei, ca și de extensia procesului patologic.

Formele acute se întâlnesc tipic la copii cu sindrom de deshidratare și mai rar în invazia neoplazică a venei renale sau a VCI sau în SN. Durerea lombară, uni- sau bilaterală, febra, hematuria, scăderea acută a funcției renale sunt manifestările mai frecvente care sugerează o posibilă TVR. La persoane tinere, cu afecțiuni bine definite (sindrom nefrotic, traumatism abdominal sau lombar, sarcină sau tratament cu anticoncepționale), durerile

lombare, exacerbarea proteinuriei și/sau a hematuriei sau deteriorarea neașteptată, acută sau cronică a funcției renale, sunt elemente sugestive de diagnostic.

Formele cronice de TVR sunt puțin simptomatice. Câteva elemente clinice pot conduce la o suspiciune de diagnostic: dureri lombare neexplicate; semne de TVP ileofemurală, eventual bilaterală, cu dilatarea venelor abdominale; varicocel stâng (recent apărut); hemoptizii sau alte semne de TEP; agravarea proteinuriei sau hematuriei (microscopică) persistentă (în cazul unui SN). Rareori pot apărea: glicozurie, acidoză hipercloremică sau sindrom Fanconi-like.

Explorarea paraclinică este totdeauna utilă pentru diagnostic, mai ales când precizarea diagnosticului este urmată de proceduri terapeutice cu implicații prognostice importante. Exacerbarea proteinuriei și/sau a hematuriei sunt elemente clasice. Eliminarea urinară a PDF poate fi, de asemenea, crescută. La ecografia abdominală rinichii sunt moderat măriți (uni- sau bilateral în raport cu tipul de TVR) - mai ales în formele acute; examenul Doppler venos poate identifica sediul și extensia TVR, în asociație sau nu cu prezența trombozei VCI sau a unei tromboze femuroiliace.

Confirmarea diagnosticului se poate obține prin arteriografie renală (întârzierea fazei venoase). Venografia renală retrogradă (selectivă) este explorarea de elecție. Ea se poate efectua însă numai după excluderea trombozei VCI prin Doppler venos sau cavografie cu substanță de contrast; trombii prezenți în VCI pot fi dislocați de cateterismul venei cave și explorarea se poate complica cu TEP masiv.

În caz de suspiciune de TVR și sindrom nefrotic biopsia renală nu este o explorare de elecție. Ea poate releva modificări morfologice renale specifice în SN din bolile glomerulare primitive (de ex. glomerulopatia membranoasă) sau secundare (ex.: amiloidoză), dar și edem interstițial, fibroză și atrofie tubulară, fără corelație cu gradul afectării glomerulare.

Evoluție, prognostic. Constituirea unei TVR - acute sau cronice - în oricare din condițiile etiologice asociate, reprezintă un element de prognostic negativ.

În sindromul nefrotic din bolile glomerulare primitive, TVR conduce, de regulă, la agravarea proteinuriei și la brusca deteriorare a funcției renale. Nu este sigur dacă tromboza cronică de venă renală accelerează progresia bolii renale de bază către insuficiența renală terminală. În amiloidoză, dezvoltarea TVR acute se asociază cu agravarea proteinuriei și scăderea capacității funcționale renale.

TVR expune pacientul la un risc major de TEP, mai ales dacă se asociază și cu tromboza VCI. Când se suspectează TVR, sau la pacienții cu SN prin glomerulopatie membranoasă, hipoalbuminemie (sub 2,0-2,5 g/dl) și/sau imobilizare la pat, poate fi folositor tratamentul anticoagulant profilactic (heparine cu greutate moleculară mică).

Tratament. Tratamentul anticoagulant (cu heparină nefracționată și ulterior cu anticoagulante orale) este indicat în TVR, dacă limitarea funcțio-

nală renală sau azotemia nu contraindică medicația. În TVR din sindromul nefrotic, medicația anticoagulantă prelungită are efecte profilactice pentru TEP, poate reduce proteinuria masivă și poate ameliora funcția renală. Efectele favorabile ale anticoagulantelor par mai evidente în TVR acută decât în formele cronice. Pentru formele cronice, durata tratamentului anticoagulant poate fi extrem de lungă, atât timp cât persistă sindromul nefrotic.

Pentru cazuri de excepție, în special pentru TVR acută, se poate încerca tratamentul trombolitic (asemănător cu tratamentul pentru tromboza de VCI) sau chiar trombectomie.

BIBLIOGRAFIE SELECTIVĂ

- BIANCHI S., BIGAZZI R., CAMPESE V. M. - Microalbuminuria in essential hypertension: significance, pathophysiology and therapeutic implications, *Am. J. Kid. Disease*, 1999, 34, 973-995.
- BREYER J. A., JACOBSON H. R. - Ischemic nephropathy, *Curr. Opin. Nephrol. Hypertens.*, 1993, 2, 216.
- GHERASIM L., ILIEȘIU A. - Medicația antihipertensivă și renoprotecția, *Rev. Română Cardiologie*, 2001, 14, 9-17.
- GRECO B. A. et al - Atherosclerotic ischemic renal disease. *Am. J. Kidney Dis.*, 1997, 29, 167-187.
- HANSEN J. K. - Prevalence of ischemic nephropathy in the atherosclerotic population, *Am. J. Kidney Dis.*, 1994, 24, 614-621.
- KASHGARIAN M. - Hypertensive Disease and Kidney structure. In Laragh J. H., Brenner B. M. eds. *Hypertension: Pathophysiology, Diagnosis and Management*, Second Edition, Raven Press, 1995, 443.
- LUFT F. C., MERVAALA E., MULLER D. N. et al - Hypertension - induced end-organ damage, *Hypertension*, 1999, 33, 212-218.
- LUKE R. G. - Hypertensive nephrosclerosis: pathogenesis and prevalence, *Nephrol. Dial. Transplant*, 1999, 14, 2 271-2 278.
- LYE W. C., CHEAH J. S., SINNIH R. - Renal cholesterol embolic disease, *Am. J. Nephrol.*, 1993, 13, 489-493.
- MAILLOUX L. U. et al - Renal vascular disease causing endstage renal disease incidence, clinical correlates and outcomes: a 20 year clinical experience, *Am. J. Kidney Dis.*, 1994, 24, 622-629.
- MEYRIER A., HILL G. S., SIMON P. - Ischemic renal diseases: new insights into old entities, *Kidney International*. 1998, 54, 2-13.
- MIMRAM A. - Antihypertensive therapy and renal function, *J. Cardiovascular Pharmacology*. 1996, 27 (suppl. 3), S19-S25.
- PICKERING TH. G. et al - Renovascular hypertension and ischemic nephropathy. In "The kidney" Sixth Edition, Ed. By Brenner B. M., Saunders W. B., 2000.
- PRESTON R. A., EPSTEI M. - Ischemic renal disease: an emerging cause of chronic renal failure and end-stage renal disease, *J. Hypertens.*, 1997, 15, 1 365-1 377.
- RAINE A. E. G. - Hypertension and kidney, *British Medical Bulletin*, 1994, 50, 322-341.
- RIMMER M. J., GENNARI J. F. - Atherosclerotic renovascular disease and progressive renal failure, *Ann. Int. Med.*, 1993, 118, 712-719.

- RUILOPE L. M. - The kidney and cardiovascular risk, *Nephrol. Dial. Transplant*, 1997, 12, 243-254.
- SAFIAN R. D., TEXTOR S. C. - Renal-artery stenosis, *New. Engl. J. Med.*, 2001, 344, 431-442.
- ZUCHELLI P., ZUCCALI A. - Ischaemic nephropathy. In *Oxford Textbook of Clinical Nephrology*. Second Edition, Davison A. M. et al (Eds), Oxford University Press, 1999, 1 445-1 456.

CAPITOLUL IX

BOLILE MICROVASCULARE RENALE

Prof. Dr. L. GHERASIM, Dr. ADRIANA ILIEȘIU

Nefrita de iradiere	299	PTT	305
Patogeneză	300	SHU	306
Morfopatologie.....	300	Date de laborator	306
Tablou clinic.....	300	Anemia	306
Nefrita acută de iradiere	300	Afectare renală.....	307
Nefrita cronică de iradiere	301	Morfopatologie	307
Tratament	301	Leziunile renale.....	307
Nefropatia drepanocitară	302	Etiologie	308
Generalități.....	302	Patogeneză	309
Morfopatologie.....	303	Injuria endotelială	
Modificări funcționale renale	303	inițială.....	309
Disfuncția tubulară	303	Microtrombii locali	
Acidoza tubulară distală	303	și depozitele de	
Manifestări clinice.....	303	fibrină	309
Necroza papilară și in-		Agregarea plachetară	310
farctele renale.....	304	Rolul patogenic al	
Glomerulopatia.....	304	unor citokine.....	310
Insuficiența renală.....	304	Prognostic. Tratament	310
Tratament	304	Evoluția și prognosticul	310
Sindromul hemolitic uremic și purpura		Tratamentul SHU/PTT	311
trombotică trombocitopenică.....	305	Bibliografie selectivă	312
Aspecte clinice.....	305		

Bolile microvasculare ale rinichiului reprezintă un capitol de patologie important, dar mai puțin studiat. Cunoașterea fiziologiei și patologiei endoteliului vascular a adus în actualitate bolile renale, în care afectarea predominantă sau aproape exclusivă a microcirculației renale reprezintă principalul aspect patologic.

În bolile microvasculare renale sunt incluse: sindromul hemolitic-uremic, afectarea renală în scleroza sistemică, nefrita de iradiere, nefropatia din anemia cu celule în seceră (anemia drepanocitară). Boala ateroembolică renală și determinările renale din HTA malignă au, de asemenea, leziuni specifice ale microcirculației renale, dar ele sunt tratate la capitolul bolilor vasculare renale.

NEFRITA DE IRADIERE

Nefrita de iradiere este o afecțiune renală cu interesarea inițială a endoteliului capilar glomerular urmată ulterior de tromboză și inflamație, pro-

cese patologice determinate de expunerea la radiații ionizante. Ea reprezintă consecința pe termen lung a iradierii renale depășind 20-30 Gy (1 Gy = 100 rad), efectuată într-o perioadă medie de 5 săptămâni. Nefrita de iradiere a fost semnalată în ultimul timp și la persoanele la care s-a efectuat transplant medular, cu iradierea prealabilă a întregului corp.

Patogeneză. Modificările inițiale după iradierea renală (experimentală sau terapeutică) se produc în celulele endoteliului glomerular și în mai mică măsură în celulele epiteliale tubulare. Dintre celulele renale, celulele endoteliale capilare au cea mai mare rată de proliferare și sunt astfel cele mai susceptibile la injuria prin radiații. Modificările celulare constau în tumefierea celulelor endoteliale, scăderea sintezei de ADN, inhibiția transportului transmembranar, reducerea sintezei de t-PA și prostaciclina. În plus este indusă secreția factorilor de creștere și este stimulată secreția de factori chemotactici pentru neutrofile, care joacă rol în inducerea inflamației. Scăderea regenerării celulelor endoteliale și denudarea membranei bazale în capilarele glomerulare și parțial în tubi, reprezintă efectele inițiale ale iradierii. Ulterior, ca urmare a afectării celulelor endoteliale, se produc tromboze intravasculare în capilare și în micile arteriole. Microangiopatia trombotică intrarenală și ischemia consecutivă sunt responsabile de modificările ulterioare tubulointerstițiale și de eventuala apariție a HTA.

Se apreciază că radicalii liberi de oxigen, formați prin activarea enzimatică indusă de radiații, mediază injuria celulară renală. Celulele endoteliale afectate prin radicalii liberi de oxigen eliberează factorul tisular (*tissue factor*) și PAI-1 (inhibitorul activatorului de plasminogen), promovând dezvoltarea coagulării intravasculare localizate și microangiopatia trombotică.

Morfopatologie. Modificările morfologice renale sunt relativ variate, în raport cu doza de radiații administrată și cu timpul scurs după iradiere. Rinichii pot fi de mărime normală sau micșorați (retractați), în raport cu gradul de distrugere a nefronilor și cu fibroza interstițială.

Afectarea endoteliului capilar glomerular reprezintă modificarea morfologică principală; celulele endoteliale sunt edemate și peretele capilar este îngroșat prin depunerea în spațiul subendotelial de proteine transudate din sânge și eventual imunoglobuline și fibrinogen/fibrină. În cazurile mai severe se găsesc tromboze capilare și necroză arteriolară (fibrinoidă) în arteriolele glomerulare aferente. Vasele mici intrarenale pot fi normale sau pot avea arii de proliferare intimală. Degenerescența tubulară însoțește modificările endoteliale capilare și în stadii tardive evoluează spre atrofia tubulară. Când rinichii devin mici, îngroșarea intimală arteriolară și atrofia tubulară coexistă cu inflamația interstițială și fibroză.

Tablou clinic. Clasic, consecințele renale ale iradierii pot realiza patru sindroame clinice: nefrita acută, nefrita cronică, HTA benignă și HTA malignă.

Nefrita acută de iradiere apare la aprox. 40% din pacienți după o perioadă de latență de 6-12 luni între iradiere și începutul manifestărilor clinice. Debutul poate fi acut cu cefalee, dispnee, edeme și HTA. Hipertensiunea arterială variază ca grad între ușoară (blândă) și malignă.

Explorarea de laborator relevă proteinurie (rareori de nivel nefrotic), hematurie și azotemie (ușoară-moderată). Anemia este, de obicei, prezentă, normocromă, normocitară sau microangiopatică (hemoliză intravasculară).

Rareori evoluția nefritei acute este spre ameliorare sau vindecare; mai frecvent progresează către nefrită cronică de iradiere și insuficiență renală progresivă.

Un sindrom clinic și biologic asemănător cu nefrita acută de iradiere a fost semnalat la pacienții care au efectuat transplant medular, după iradierea totală a corpului. După o perioadă între 4,5-26 luni de la transplantare s-a observat apariția HTA, anemiei, a sedimentului urinar patologic și scăderea ratei de filtrare glomerulară (RFG). Biopsiile renale au identificat modificări morfologice similare cu cele din nefrita acută de iradiere. Frecvența nefritei acute ar fi mai mare la copii cu transplant medular decât la adulți; ea se asociază cu anemie hemolitică severă și tablou clinic asemănător cu cel realizat de sindromul hemolitic-uremic.

Nefrita cronică de iradiere poate urma unei forme acute nevindecate sau poate apărea insidios, după o perioadă de latență între 18 luni și 14 ani de la injuria inițială. Bolnavii dezvoltă proteinurie, sediment urinar patologic, HTA și scăderea progresivă a funcției renale. Boala este caracterizată de scleroză glomerulară marcată care progresează spre insuficiență renală terminală.

Hipertensiunea arterială cu aspect benign, însoțită de proteinurie variabilă, se poate dezvolta la 2-5 ani după iradiere. De obicei, funcția renală este normală și prognosticul pe termen lung este bun.

Hipertensiunea arterială cu aspect malign poate apărea în evoluția unei nefrite acute sau după mai mulți ani la pacienții cu nefrită cronică (de iradiere) sau cu HTA cu aspect benign. Hipertensiunea este hiperréninemică și este urmarea fie a bolii microvasculare în rinichiul iradiat, fie a stenozei de arteră renală indusă de radiații. Hipertensiunea arterială malignă apare la aprox. 25% din cazurile de nefrită de iradiere.

Tratament. Tratamentul nefritei de iradiere este în general suportiv și se adresează HTA și insuficienței renale. Inhibitorii enzimei de conversie reprezintă medicația antihipertensivă de ales; ei au nu numai o acțiune antihipertensivă, dar au și efecte de renoprotecție. Rezultatele favorabile ale renoprotecției sunt evidente după câteva luni, perioadă în care dozele administrate trebuie să controleze valorile tensionale (sub 140/90 mmHg) și să nu crească semnificativ creatininemia.

Pentru rarele cazuri de HTA renovasculară indusă de iradiere, se pot efectua angioplastie renală (cu stent) sau nefrectomie unilaterală.

Riscul dezvoltării nefritei de iradiere, proces ireversibil, poate să fie redus prin diminuarea dozelor de radiații primite de rinichi (printr-o mai bună delimitare a câmpurilor de iradiere, protejând cel puțin 1/3 din rinichi) și prin fracționarea iradierii în doze mai mici. Supravegherea nefrologică pe termen lung a pacienților cu risc de nefrită de iradiere conduce la o depistare mai precoce a bolii.

NEFROPATIA DREPANOCITARĂ

Generalități. Drepanocitoza este o hemoglobinopatie cu sinteză de hemoglobină anormală (HbS) rezultată dintr-un defect genetic. HbS apare prin înlocuirea acidului glutamic cu valina, în poziția 6 a lanțurilor B. Boala are o transmitere autosomal dominantă; formele heterozigote (HbSC și sindroamele de S-talasemie) sunt relativ bine tolerate, dar cele homozigote (HbSS) produc complicații multisistemice, în afara anemiei specifice.

HbS, când este în cantitate suficientă, suferă o rearanjare moleculară spațială. În condiții de hipoxie se produce însă o modificare a formei eritrocitelor, care iau aspecte de eritrocite în seceră (proces de siclizare). Siclizarea, care modifică forma eritrocitelor și le rigidizează, este un proces reversibil atunci când dispăre hipoxia. Ea este influențată și de alți factori extraeritrocitari (hiperosmolaritate, acidoză) și intraeritrocitari (raportul dintre HbS și HbF). Siclizarea repetată duce la creșterea concentrației eritrocitare de HbS, la deformarea ireversibilă a membranei eritrocitare și a formei eritrocitelor (drepanocite, celule dense).

Modificările de formă și structură a eritrocitelor determină o capacitate scăzută de transport și de eliberare a O₂ la țesuturi, cu două consecințe fiziopatologice importante: hemoliza și tromboza vasculară.

Hemoliza este cronică și este însoțită de anemie de grad variabil; uneori apare hemoliză acută declanșată de infecții sau condiții de stres și chiar crize aplastice.

Trombozele vasculare (în special microtrombozele) sunt urmarea siclizării eritrocitelor, creșterii vâscozității sângelui și "sludging"-ul microvascular. Staza, hipoxia tisulară și acidoza locală favorizează siclizarea, agravând tulburările microcirculației. Ca urmare a acestei cascade, se produc tromboze în vasele mici și infarcte, responsabile de manifestările multisistemice - acute și cronice - ale anemiei drepanocitare. Fenomenele vaso-oculative au o patogeneză multifactorială și sunt influențate de: cantitatea de HbS, de proporția de drepanocite, vâscozitatea sanguină, activarea plachetară, cascada coagulării, tonusul și diametrul vasului, precum și de aderența eritrocitelor siclizate la endoteliul vascular. Crizele vasooculative pot fi declanșate de factori multipli, dintre care mai importanți sunt hipoxia, infecția, depleția de volum, acidoza, hipotermia și hiperosmolaritatea.

Afectarea și complicațiile renale în anemia drepanocitară sunt în principal rezultatul siclizării eritrocitelor în microvasele renale. Mediul hipertonic, relativ hipoxic și acidoza locală din medulara renală, împreună cu creșterea vâscozității sângelui și curgerea mai lentă a sângelui în vasele drepte, favorizează siclizarea și ischemia locală. Ca urmare a microtrombozelor se produc infarcte (necroza papilară) și ischemie tubulară (defecte

funcționale tubulare). Vasoocluzia intrarenală este responsabilă de complicațiile renale ale anemiei drepanocitare.

Morfopatologie. Modificările morfologice renale se găsesc la copiii și tinerii cu anemie drepanocitară și nu la purtătorii de tară genetică. Glomerulii, în special cei juxtamedulari, sunt hipertrofiați, aria glomerulară fiind de aproape două ori mai mare decât normalul. Ei au aspect caracteristic de glomeruli cu hiperperfuzie și hiperfiltrare ("nefropatie prin hiperfiltrare"). Consecința imediată este proteinuria glomerulară și dezvoltarea unei glomerulopatii la adult - în special scleroză glomerulară focală și segmentară.

La majoritatea examenelor morfologice renale se găsesc, de asemenea, depozite de fier și fibroză interstițială medulară, precum și obliterarea, aproape totală, a vaselor drepte. La mai mult de 50% din pacienți sunt prezente depuneri de calciu pe suprafața papilei.

Modificări funcționale renale. La persoanele tinere cu anemie drepanocitară *fluxul sanguin renal, fluxul plasmatic renal și rata de filtrare glomerulară (RFG)* sunt crescute semnificativ (până la 50%). *Fracția de filtrare* este de obicei scăzută, sugerând că RFG crescută nu este proporțională cu creșterea fluxului sanguin și plasmatic renal. Hiperfiltrarea nu persistă de obicei la adult, deși ea poate fi întâlnită și la vârsta medie. Modificările hemodinamice (necorectate prin administrarea de sânge) au influență asupra funcției tubulare renale, pe homeostazia TA și în special pe dezvoltarea unei nefropatii glomerulare indusă de hiperfiltrare, similară cu afectarea glomerulară din nefropatia diabetică.

Modificările de hemodinamică renală nu au, până în prezent, o explicație completă. S-a sugerat că ele se produc datorită unei secreții anormale de prostaglandine vasodilatatorii sau unei sinteze crescute de NO, care produc vasodilatație în arteriola aferentă și hiperfiltrare.

Disfuncția tubulară, în special a segmentului distal, este practic constantă la copiii cu anemie drepanocitară. *Scăderea capacității de concentrare a urinei* este tulburarea funcțională renală proeminentă; ea se explică prin siclizarea eritrocitelor în vasele drepte și prin leziunile obliterative de la acest nivel. Ca urmare a tulburărilor circulatorii în vasele drepte se produc modificări ischemice tubulare și se pierd nefroni juxtamedulari cu anse Henle lungi, necesari pentru concentrarea urinei. Tulburările de concentrație ale urinei sunt reversibile la copil după transfuzia de sânge, dar nu și la adult, sugerând reversibilitatea modificărilor circulatorii în segmentul medularii renale la copii.

Multe persoane cu anemie drepanocitară au o formă incompletă de *acidoză tubulară distală*, manifestată prin deficit de acidifiere urinară și diminuarea excreției de H^+ după încărcare cu NH_4 . La încărcarea cu K^+ se constată, de asemenea, scăderea capacității de eliminare a K^+ , ceea ce poate conduce la acidoză metabolică hiperkaliemică.

Manifestări clinice. *Hematuria* este o manifestare comună în anemia drepanocitară. Ea este persistentă (cronică), microscopică și, intermitent,

macroscopică. Hematuria macroscopică, fără cauze aparente de declanșare, poate fi importantă necesitând transfuzii de sânge. Ea poate produce obstrucție urinară și colici. Sângerarea se produce foarte rar în spațiul subcapsular sau perinefretic. Hematuria este rezultatul infarctelor microtrombotice și extravazării de sânge în regiunea medulară și în papila renală, regiuni în care mediul hiperosmotic, hipoxia relativă și acidemia locală favorizează siclizarea în vasele drepte.

Oprirea hematuriei macroscopice se realizează frecvent, prin administrarea i.v. de apă distilată, bicarbonat de sodiu, diuretice (furosemid) și manitol. Anemia severă secundară hematuriei necesită tratament cu fier sau transfuzii. În cazuri rare se pot folosi perfuzii i.v. cu desmopressină sau acid epsilon-amino-caproic. De excepție pot fi necesare nefrectomia sau autotransplantarea.

Necroza papilară și infarctele renale sunt o complicație frecventă în anemia drepanocitară (23-60% din pacienți). Ele rezultă din siclizarea eritrocitelor în medulară și papilă (regiuni cu hipertonicitate, hipoxie și pH scăzut) și din microtrombozele sau leziunile obliterative din vasele drepte. Necroza papilară este rar asimptomatică și este descoperită printr-o explorare imagistică sistematică. Frecvent ea se manifestă prin hematurie macroscopică însoțită sau nu de colică, infecție, stare septică sau chiar insuficiență renală acută. În diagnosticul diferențial trebuie să se excludă pielonefrita acută.

Diagnosticul clinic de necroză papilară este confirmat prin urografie intravenoasă, ecografie sau TC (tomografie computerizată) renală.

Glomerulopatia se dezvoltă în anemia drepanocitară la copii și adulți. Hiperfiltrarea și hipertrofia glomerulară se însoțesc de proliferare mezangială, reduplicarea membranei bazale și scleroză focală și segmentară progresivă. Microalbuminuria care apare până la 40% din cazuri este prima manifestare a afectării renale. La aprox. 4% din pacienți proteinuria este importantă, determinând un sindrom nefrotic. Leziunile histologice includ expansiune mezangială, aspect de glomerulonefrită membranoproliferativă sau de glomeruloscleroză focală și segmentară. Leziunile de glomerulonefrită membranoproliferativă diferă față de forma idiopatică prin absența complexelor imune și a depozitelor dense glomerulare.

Insuficiența renală se poate dezvolta la pacienții de vârstă medie, care au o anemie drepanocitară din copilărie; ea poate fi cauză de deces.

Insuficiența renală acută a fost considerată rară: unii autori au găsit-o până la 10% din cazuri, în special asociată cu hipovolemie, sepsis și tratament cu AINS. *Insuficiența renală cronică* se întâlnește la peste 10% din cazuri, atingând rata de 20-33% la pacienții peste 40 de ani. Ea este mai precoce în HbSS și mai rară și cu debut mai tardiv în HbSC. Proteinuria persistentă este un important predictor de risc pentru dezvoltarea insuficienței renale cronice. Insuficiența renală cronică se asociază cu o creștere a frecvenței complicațiilor acute și cronice ale anemiei drepanocitare. Supraviețuirea după apariția insuficienței renale este, în medie, de 4 ani.

Tratament. Detectarea proteinuriei și afectării glomerulare, impune, fie că pacientul este hipertensiv sau nu, tratament cu ACE inhibitori, care s-au dovedit a reduce proteinuria și a avea efect de renoprotecție. Efectele favorabile la enalapril sugerează că afectarea glomerulară în drepanocitoză apare prin mecanism de hiperfiltrare glomerulară, similar cu cel din nefropatia diabetică.

În cazul apariției insuficienței renale cronice, tratamentul vizează corectarea anomaliilor biochimice ale acesteia, ca și tratamentul anemiei și al complicațiilor cardiovasculare. Administrarea eritropoetinei poate crește hematocritul, dar nu la toți pacienții. Un tratament combinat eritropoietină/hidroxiuree ar reduce necesarul de transfuzii și consecințele lor.

Insuficiența renală progresivă reprezintă indicație de dializă și transplant. Beneficiul transplantului renal este similar cu al transplantului în populația generală, deși supraviețuirea rinichiului transplantat nu este optimă.

SINDROMUL HEMOLITIC UREMIC ȘI PURPURA TROMBOTICĂ TROMBOCITOPENICĂ

Sindromul hemolitic uremic (SHU) este definit de triada: anemie hemolitică microangiopatică (AHMA), trombocitopenie și insuficiență renală. În purpura trombotică trombocitopenică (PTT) manifestările predominante sunt AHMA, trombocitopenia, afectarea neurologică și febra, pe când insuficiența renală este inconstantă și mai ușoară. Ambele sindroame au în comun majoritatea datelor clinice și de laborator, precum și leziunea morfopatologică: microangiopatia trombotică.

Difuziunea leziunilor de microangiopatie trombotică explică afectarea multiorgan, prezentă în ambele entități. SHU se întâlnește predominant la copii (la vârsta de 1-2 ani), se asociază frecvent cu diaree (*diarrhoea-associated HUS*), iar insuficiența renală este aspectul clinico-biologic preponderent. PTT se întâlnește mai ales la adulți și are drept particularitate afectarea neurologică, adesea tranzitorie și recurentă. Întrucât manifestările clinice ale celor două sindroame sunt asemănătoare și de multe ori se suprapun, mulți cercetători le consideră ca un spectru continuu al unei singure entități și le studiază împreună. În general nefrologii numesc sindromul întâlnit ca SHU, pe când hematologii PTT.

ASPECTE CLINICE

PTT este o afecțiune sporadică, mult mai frecventă la adulți decât la copii, cu predominanță la femei, la orice grupă de vârstă. Debutul bolii poate fi precedat de o infecție de căi respiratorii (nu de diaree).

Boala debutează de obicei acut, cu febră (98% din cazuri), manifestări generale (greață, curbatură) și triada caracteristică: anemie hemolitică microangiopatică, trombocitopenie și tulburări neurologice.

Anemia este medie severă (sub 10 g Hb/dl) și este hemolitică, microangiopatică, caracteristică la datele de laborator. Ea se însoțește de *manifestări hemoragice* (la 83-96% din cazuri) predominant cutanate (peteșii, purpură, echimoze), dar și de sângerări viscerale, mai ales digestive.

Tulburările neurologice sunt foarte frecvente (84-92% din cazuri) și se manifestă prin cefalee, iritabilitate, tulburări vizuale tranzitorii, parestezii, pareze, afazie, ataxie cerebeloasă, convulsii, reducerea gradului de conștiență, comă. Anomaliile neurologice pot fi fluctuante, iar recuperarea poate fi completă sau cu sechele (deficite motorii, tulburări de comunicare). La bolnavii gravi, cu afectare renală severă, tulburările neurologice pot fi însă expresia hiponatremiei, HTA severe și uremiei.

Afectarea renală, de asemenea comună (80-90% din cazuri), este de obicei ușoară. Proteinuria este de tip nefritic și microhematuria este glomerulară. Determinările renale ale microangiopatiei trombotice din PTT pot varia ca gravitate, de la modificări urinare izolate până la insuficiență renală acută (IRA) și anurie (10% din cazuri).

La unii bolnavi cu PTT, dar și în SHU, pot fi prezente și *afecțiuni* multi-organ, ca expresie a trombozelor microvasculare cu diverse localizări (intestine, pancreas, inimă): dureri abdominale, tablou de colită hemoragică, abdomen acut (prin perforație), pancreatită, aritmii sau/și insuficiență cardiacă (expresie a unei miocardite sau cardiomiopatii).

Evoluția PTT este relativ severă și depinde de recunoașterea rapidă a bolii și de corectitudinea tratamentului. Formele cu afectare renală severă au prognostic prost, peste 70% necesitând dializa. Uneori boala are perioade de recurență (PTT intermitentă) sau evoluție cronică.

SHU este în primul rând o boală a copilului cu vârsta medie de 2,5 ani. Rareori boala afectează adulții. Debutul bolii este precedat frecvent de tulburări gastrointestinale - vărsături, diaree, dureri abdominale. Scaunul diareic este de obicei cu sânge, sugerând diagnosticul de colită hemoragică. La 50% din copii diareea nu mai este prezentă la instalarea SHU.

În cazul bolii constituite se găsește triada clasică: anemie hemolitică microangiopatică, trombocitopenie și insuficiență renală severă. *Anemia* este importantă, și se însoțește de subicter, ceea ce reflectă elementul hemolitic. Purpura cutanată este mai rară. La 90% din pacienți se întâlnește *insuficiența acută renală*, predominant anurică. Pentru recuperarea leziunilor determinate de microangiopatia trombotică, dializa renală este frecvent necesară, chiar pentru perioade de săptămâni. La aproape 25% dintre pacienți la biopsia renală se găsesc semne de necroză corticală.

La fel ca în PTT, unii pacienți pot avea manifestări neurologice (aprox. 40% din cazuri), semne de pancreatită sau de cardiomiopatie.

DATE DE LABORATOR

Anemia hemolitică microangiopatică este elementul hematologic cel mai important al SHU/PTT. Anemia poate fi moderată (sub 10 g Hb/dl) sau

severă și se însoțește de reticulocitoză importantă. Pe frotiu eritrocitele au aspect de schizocite (caracteristicile anemiilor microangiopatie). Sunt prezenți, de asemenea, indicatorii de hemoliză intravasculară, ca de ex.: creșterea LDH, a bilirubinei indirecte și scăderea nivelului haptoglobinei. Testul Coombs este negativ, dovedind că hemoliza și anemia nu sunt mediate imun. Numărul de leucocite este crescut nespecific. *Trombocitopenia*, de obicei severă (sub 60 000/mm³) este un element definitor al bolii. Plachetele au durată de viață scurtată (sunt consumate sau distruse periferic) și pot avea aspect de megatrombocite.

Examenul măduvei osoase, uneori necesar pentru diagnosticul diferențial, arată hiperplazie eritroidă și creșterea numărului de megacariocite; nu este specific pentru diagnostic.

Testele de coagulare sunt normale, diferențiind SHU/PTT de CID; timpul de protrombină, timpul de tromboplastină parțial activată și nivelul fibrinogenului sunt în limite normale. La peste 50% din bolnavi producții de degradare ai fibrinei sunt ușor crescuți. Nivelul Factorului von Willebrand (FvW) este normal sau crescut, dar multimerii acestuia sunt practic totdeauna crescuți. La unii pacienți complementul seric este scăzut.

Afectarea renală, funcțională și morfologică, este prezentă la majoritatea pacienților cu SHU/PTT. Proteinuria, care nu atinge nivelul nefrotic, și hematuria microscopică sunt practic totdeauna prezente; ele se pot însoți variabil de cilindri și leucociturie sterilă. La peste 90% din pacienți, se găsesc elemente biologice de insuficiență renală, în special la copii (IRA anurică). La adulții cu tablou de PTT insuficiența renală acută sau anuria sunt mai rare (10%).

Morfopatologie. Leziunea caracteristică în SHU/PTT este microangiopatia trombotică. Ea se găsește nu numai în arteriolele și capilarele renale, dar și la nivelul creierului, pancreasului, tegumentului, inimii, splinei. Microtrombii sunt formați din plachete agregate și fibrină. Aspectul microangiopatic este definit prin depozitele de hialin subendotelial și tumefacția (proliferarea) celulelor endoteliale. Elementele de vasculită propriu-zisă lipsesc.

Leziunile renale în SHU/PTT se găsesc la nivel glomerular și arterial. Deși ele au aspect general de microangiopatie trombotică sunt relativ diferite la copiii mici și la copiii mari sau adulți.

La copiii mici, leziunile sunt predominant glomerulare și constau din îngroșarea peretelui capilar, tumefacția celulelor endoteliale, îngustarea sau obliterarea lumenului capilar și trombi plachetari sau eritrocitari în capilarele glomerulare. Afectarea arteriolară renală este minimă în SHU.

La copiii mari și adulți, leziunile glomerulare coexistă cu modificări importante în arteriole și arterele mici. La nivelul arterelor interlobulare se găsesc trombi, edem intimal și proliferarea celulelor miointimale, modificări care evoluează spre fibroplazie și ischemie glomerulară.

Studiile în imunofluorescențe la pacienții cu SHU/PTT au arătat prezența fibrinogenului în peretele capilar și în trombii arteriali, precum și depozite granulare de C3 și imunoglobulina M în peretele vascular și glomeruli. Trombii sunt intens pozitivi pentru antigenul Factorului von Willebrand (FvW) și pentru fibrinogen/fibrină.

ETIOLOGIE

Etiologia SHU/PTT este numai rareori precizată și în cele mai multe cazuri boala pare idiopatică. Au fost identificate însă numeroase condiții infecțioase și neinfecțioase, de obicei toxice, care se asociază cu boala, dar relația cauză-efect nu este sigură (tabelul I).

TABELUL I

SHU și PTT: cauze și asociații (după Lakkis F. G. et al modificat)*Agenți infecțioși*

Bacterii

E. coli 0157 H7 (producând verotoxina)

Shigella dysenteriae

Salmonella typhi

Streptococcus pn.

Yersinia pseudotuberculosis

Pseudomonas

Virusuri: Togavirus, Coxsakievirus, Influenza, HIV

Medicamente:

Imunosupresive: ciclosporina

Chemoterapeutice: Nitomicyn C, Cisplatin, Daunorubicin, Cytosinarabioside

Altele: contraceptive orale, chinina, penicilina

Toxine: CO, arsenic, iod*Sarcina:* pre- sau post partum*Altele:* neoplazii, transplant medular, LES, sclerodermie, PAN, HTA accelerată/malignă, glomerulopatii primare

La copiii mici, SHU este precedat cel mai frecvent de un sindrom diareic produs de sușe enterohemoragice de E. coli. A fost dovedit rolul patogen al serotipului E. coli 0157:H7, care produce o toxină cunoscută ca verotoxina (sau *Shiga-like toxin*). Mai puțin frecvent SHU/PTT se asociază cu infecții gastrointestinale sau respiratorii determinate de bacterii care produc citotoxine, ca Shigella dysenteriae, Salmonella typhi, Streptococcus pneumoniae, Yersinia pseudotuberculosis. Rareori boala se asociază cu infecții virale, inclusiv cu HIV și Hanta virusuri.

Administrarea unor medicamente se poate asocia cu SHU/PTT. Ciclosporina folosită după transplant medular, renal sau hepatic, poate induce în primele săptămâni de administrare SHU. Mitomicina C produce SHU la 5-15% din pacienții care primesc o doză cumulativă de peste 20-30 mg/mp. Alte medicamente ca Cisplatin, Cytosinarabioside, chinidina și nu în ultimul rând contraceptivele orale, se pot asocia cu SHU/PTT.

Sarcina se poate însoți de SHU/PTT, mai rar *ante partum* când predomină manifestările neurologice, mai frecvent imediat *post partum*, când predomină insuficiența renală. La fel ca preeclampsia, cu care se aseamănă prin tipul și difuziunea leziunilor endoteliale, PTT care complică sarcina se rezolvă prin întreruperea acesteia.

Numeroase alte condiții patologice se pot asocia cu SHU/PTT: leucemia promielocitară acută, neoplaziile pancreatice, prostatice, gastrice, LES, sclerodermia și PAN, HTA accelerată și malignă etc. Au fost semnalate și forme familiale de SHU, în special recurente sau atipice. Toate aceste afecțiuni au ca proces patologic de bază afectarea endotelială și/sau microangiopatia trombotică, prin cauze diferite.

PATOGENEZĂ

Datele experimentale și de laborator susțin ipoteza unei injurii endoteliale ca eveniment primar în patogenia SHU/PTT. Injuria endotelială este urmată de o cascadă de evenimente care includ tromboza locală și depunerea de fibrină, activarea și agregarea plachetară, și în final microangiopatia trombotică.

Injuria endotelială inițială poate fi produsă de agenți infecțioși, toxine, medicamente sau prin mecanism imun.

Patogeneza SHU asociat cu infecția cu *E. coli* enterohemoragică este explicată de *virulența specială a germenului* care colonizează intestinul (alimente contaminate sau transmitere directă de la persoană la persoană). Germenii produc 3 tipuri de citotoxine: intimina (o proteină necesară pentru atașarea la peretele intestinal), hemolizina și verotoxina, proteine care inițiază apoptoza în celulele endoteliale și epiteliale. Membranele celulelor endoteliale, mai mult din cortexul renal decât din medulară, au un receptor glicolipidic pentru verotoxină. Neuroaminazele bacteriene și virale au efect toxic indirect pe celulele endoteliale.

Medicamentele asociate cu SHU/PTT (mitomycina, cyclosporina, cisplatin) produc, de asemenea, injurie endotelială. Chimioterapia antineoplazică și unele cancere ar produce leziuni renale - pe endoteliile vasculare, prin generarea unor complexe imune circulante solubile și autoanticorpi; afectarea endotelială declanșează activarea și agregarea plachetelor la nivelul leziunii primare.

Injuria endotelială poate fi produsă prin *mecanisme imune*. În plasma pacienților cu SHU/PTT s-au găsit anticorpi fixatori de complement față de antigene endoteliale. Anticorpii antiendoteliali ar explica apariția SHU/PTT în unele boli autoimune (LES, PAN, sclerodermie).

Microtrombii locali și depozitele de fibrină în capilarele glomerulare sunt modificările morfologice caracteristice în SHU/PTT. În mod normal îndepărtarea acestor depozite este mediată de tPA (activatorul tisular de plasminogen) și UK (urokinaza). La pacienții cu SHU/PTT ar exista creșterea nivelului plasmatic de PAI-1 (inhibitorul activatorului de plasminogen). Sursa inhibitorilor fibrinolizei se găsește în plachete și celulele endoteliale. Injuria endotelială primară poate, de asemenea, să scadă producerea de anticoagulanți fiziologici (ca de ex. trombomodulina) și, ca urmare, se produc tromboze la locul injuriei.

Agregarea plachetară și factorii primari care o inițiază, endoteliali sau nonendoteliali, reprezintă un mecanism patogenetic important. Un factor agregant plachetar (FAP) a fost detectat în plasma pacienților cu SHU/PTT, dar rolul său patogenetic nu este clar. Agregarea intravasculară a plachetelor ar fi urmarea apariției în plasma de polimeri "mari" ai FvW, care au un clearance inefficient. Sursa polimerilor din plasmă este celula endotelială; polimerii "mari" de FvW se leagă rapid de glicoproteinele membranei plachetare (GP1b, GPIIb/IIIa) și induc agregare plachetară, trombocitopenie și ischemie tisulară focală. Polimerii mari de FvW sunt consumați în etapa activă a bolii, iar nivelul lor plasmatic scade. Persistența lor în plasmă se găsește la pacienții cu boală renală progresivă.

Unii autori au demonstrat în SHU/PTT scăderea producției endoteliale de PGI₂ (prostaciclina). Deficitul de PGI₂, posibil produs prin mecanisme multiple (incapacitate de eliberare din endoteliu, distrucție accelerată), ar explica tendința plachetelor de a se atașa de endoteliul vascular.

Studiile clinice în care s-a folosit perfuzia de PGI₂ la pacienții cu SHU/PTT au avut rezultate neconcludente. Nu se știe până în prezent dacă reducerea producerii de PGI₂ este un eveniment patogenetic primar sau un epifenomen în microangiopatia trombotică.

A fost studiat în SHU/PTT *rolul patogenetic al unor citokine*, IL-1 și TNF α , care mediază injuria endotelială în șocul septic. La unii pacienți cu PTT s-a găsit creșterea nivelurilor plasmatice de IL-1 și TNF α , care au scăzut în perioada de remisiune a bolii. Unele date sugerează, de asemenea, că citokine derivate din monocite (IL-1, IL-6, TNF α) pot contribui la patogeneza SHU/PTT.

În sinteză, microangiopatia trombotică din SHU/PTT este rezultatul injuriei primare a endoteliului vascular (toxică, imunologică etc.) mai probabil sau, posibil, al apariției în plasmă a unor factori proagreganți trombocitari ("factor agregant plachetar", polimeri de FvW etc.). Trombocitopenia este de consum, iar hemoliza eritrocitelor și anemia consecutivă se produc ca urmare a microangiopatiei, deformării eritrocitelor și distrugerii lor rapide în microcirculație și splină. Afectarea multiorganică, inclusiv renală, este rezultatul microangiopatiei trombotice și a leziunilor ischemice consecutive.

PROGNOSTIC. TRATAMENT

Evoluția și prognosticul SHU/PTT s-au schimbat esențial de la introducerea terapiei prin plasmafereză combinată și înlocuirea cu plasmă proaspătă congelată. În trecut mortalitatea era de aprox. 90%, dar după 1990 a scăzut la 9-10%. Copiii mici cu diaree prodromală au un prognostic mai bun decât adulții. Într-un grup semnificativ de adulți cu SHU, mortalitatea a fost de 14%, iar 70% au necesitat hemodializă. Afectarea renală severă (oligurie prelungită sau anurie) se asociază cu frecvența mai mare a complicațiilor tardive (HTA, reducere funcțională renală, proteinurie). Unii adulți cu tablou acut de PTT dezvoltă ulterior o formă de boală cu recăderi sau

cu evoluție cronică. SHU/PTT secundar unei boli de bază, ca de exemplu neoplazie, sclerodermie, transplant medular, are un prognostic sever.

Tratamentul SHU/PTT a fost relativ simplificat în ultimul timp, după ce unele metode terapeutice s-au dovedit puțin eficiente sau ineficiente. El include în primul rând *terapie suportivă* în raport cu severitatea tulburărilor: dializă, medicație antihipertensivă (ACE-I și/sau blocați de calciu), transfuzii (în hemolizele și anemiile severe) și tratamentul complicațiilor neurologice.

Tratamentul de bază, cu intenție patogenică, este reprezentat de plasmafereză și înlocuirea cu plasmă proaspătă sau perfuzia de plasmă proaspătă congelată. Acest tratament tinde să îndepărteze factorii incriminați în declanșarea bolii (factori citotoxici pentru endoteliu, multimeri de FvW) și să aducă factori deficitari (factor inhibitor al agregării plachetare, factorul plasmatic necesar pentru sinteza de PGI₂). *Plasmafereza combinată cu înlocuirea cu plasmă proaspătă congelată* este tratamentul de elecție; rata de răspuns este de 60%-80%. Tratamentul trebuie început de urgență în cazurile grave cu manifestări neurologice severe, insuficiență renală acută sau insuficiență cardiacă. Plasmafereza trebuie continuată zilnic până la obținerea remisiunii. Remisiunea este definită prin creșterea plachetelor peste 100 000 mm³, scăderea importantă a LDH (reflectând ameliorarea hemolizei) și dispariția manifestărilor neurologice. Normalizarea hemoglobinei, a procentului de schizocite și reticulocite și a probelor funcționale renale se realizează în timp, după obținerea remisiunii. Este bine ca plasmafereza să fie continuată încă 3-5 zile după obținerea remisiunii și repetată, eventual intermitent, în mai multe ședinte pentru prevenirea recăderilor.

Perfuzia de plasmă proaspătă congelată (30 ml/kg/zi) reprezintă o alternativă la plasmafereza combinată cu înlocuirea cu plasmă proaspătă, în cazul în care ultima metodă nu poate fi efectuată rapid. Perfuzia de plasmă este folosită de asemenea pentru prevenirea și tratamentul recăderilor în formele cronice de PTT.

Splenectomia, asociată cu administrarea de prednison, a fost recomandată de unii autori, ca program terapeutic de salvare, în cazurile refractare la plasmafereză. Metoda ar tinde să reducă consumul de plachete, dar este grevată de complicațiile unei intervenții importante la bolnavi severi. În absența unor probe evidente, unii autori nu recomandă splenectomia în PTT; recent însă s-au publicat rezultate favorabile pe o serie mare de bolnavi (obținerea remisiunii la aprox. 50%).

Tratamentul cu corticosteroizi (CS) este controversat în SHU/PTT; rațiunea folosirii CS ar reprezenta-o existența unui mecanism autoimun al bolii. În administrare singură (metil prednisolon 0,75 mg/kg corp la 12 ore sau prednison 1 mg/kg corp) CS pot induce remisiuni la mai puțin de 30% din bolnavii cu PTT. În asociație cu terapia cu plasmă, CS ar scădea recăderile bolii.

Heparinoterapia nu a demonstrat nici un beneficiu, întrucât factorii principali ai microangiopatiei trombotice sunt dependenți de endoteliu și plachete; ea poate fi folosită în cazurile rare de asociere a PTT cu CID.

Administrarea de antiagregante plachetare (aspirină, dipiridamol) în asociație cu CS sau cu plasmafereza nu este unanim recomandată sau este chiar contraindicată (ar crește riscul sângerărilor).

La bolnavii severi sau care nu răspund la plasmafereză cu schimb de plasmă, se pot încerca și alte tipuri de tratament, deși experiența este extrem de limitată și rezultatele sunt neconcludente. Unii agenți imunosupresivi, ca vincristina, azathioprina, ciclofosfamida, pot fi încercați singuri sau în combinație cu terapia cu plasmă. Rațiunea folosirii acestora este faptul că s-a demonstrat prezența anticorpilor pentru FvW la un grup de pacienți cu PTT. Alte tratamente experimentale sunt în curs de evaluare: prostaciclina PGI₂, vit. E, anticorpi monoclonali anti GP II b/III a.

La bolnavii cu insuficiența renală severă sunt necesare *dialize repetate* și continuarea plasmaferezei. *Transplantul renal* reprezintă opțiunea ultimă, deși SHU/PTT poate fi recurent pe alogrefa renală, independent de folosirea ciclosporinei.

BIBLIOGRAFIE SELECTIVĂ

- ALDER S. G. et al - Secondary glomerular disease in «The Kidney» Fifth Edition, Ed. By Brenner B. M., Saunders W. B. Company, 1996, 1 498-1 596.
- ALLON M. - Renal abnormalities in sickle cell disease, *Arch. Intern. Med.*, 1990, 150, 501.
- BELL W. R., BRAINE H. G., NESS P. L., KICKLER T. S. - Improved survival in thrombotic thrombocytopenic purpura - hemolytic uremic syndrome. Clinical experience in 108 patients, *New. Engl. J. Med.*, 1991, 325-398.
- CARNANA R. J. - The patients with sickle cell disease. In «Oxford Textbook of Clinical Nephrology» Second Edition, Ed. By Davison A. M. et al, Oxford Medical Publications, 1998, 995-1 015.
- COVIC A., COVIC M. - Bolile microvasculare ale rinichiului. În : «Manual de nefrologie». Ursea N., Fundația Română a Rinichiului, 2001.
- GALBUSERA M., BONIGNI A., PARIS S. et al - Unrecognized pattern of von Willebrand factor abnormalities in hemolytic uremic syndrome and thrombotic thrombocytopenic purpura, *J. Am. Soc. Nephrol.*, 1999, 10, 1 232-1 241.
- GUASH A. et al - Early detection and the course of glomerular injury in patients with sickle cell anemia, *Kidney Internal.*, 1996, 49, 786-791.
- HOLLENBECK M., KUTKUHN B., AUL C. et al - Haemolytic uremic syndrome and thrombotic-thrombocytopenic purpura in adults: clinical findings and prognostic factors for death and end-stage renal disease, *Nephrol. Dial. Transplant*, 1998, 13, 76-81.
- KAPLAN B. S. et al - The pathogenesis and treatment of hemolytic uremic syndrome, *J. Am. Soc. Nephrol.*, 1998, 9, 1 126.
- KOVACS M. J., RODDY J., GREGOIRE S. et al - Thrombotic thrombocytopenic purpura following hemorrhagic colitis due to Escherichia coli 0157:H7, *Am. J. Med.*, 1990, 88, 177.
- LAKKIS G. F., CAMPBELL O. C., BADR K. F. - Microvascular diseases of the Kidney. In «Brenner L. Rector's», Brenner B. M. (Ed.), Fifth edition, W. B. Saunders, 1996, 1 712-1 730.
- RUGGENENTI P., REMUZZI G. - Pathophysiology and management of thrombotic microangiopathies, *J. Nephrol.* 1998, 11, 300-310.
- ZIMMERHACKL, LOTHAR BERNARD - E. coli, Antibiotics and the Hemolytic-uremic syndrome (Editorial), *New. Engl. J. Med.* 2000 342 (26), 1990-1991.

CAPITOLUL X

DETERMINĂRILE RENALE ÎN VASCULITELE SISTEMICE

Dr. Ș. TĂNĂSEANU, Dr. CRISTINA TĂNĂSEANU

Poliarterita nodoasă	315	Definiție	324
Definiție	315	Patogenie	324
Aspecte clinice	315	Aspecte clinice	324
Afectarea renală	315	Manifestări renale	324
Examenle paraclinice	316	Teste de laborator	324
Anatomie patologică	316	Anatomie patologică	325
Tratament	316	Evoluția	326
Poliarterita secundară	318	Tratamentul	326
Poliangeita microscopică	318	Vasculita crioglobulinemică	326
Definiție	318	Definiție	326
Aspecte clinice	318	Aspecte clinice	326
Leziunea renală	318	Afectarea renală	327
Examenle paraclinice	318	Explorările de laborator	327
Anatomie patologică	319	Anatomie patologică	327
Diagnosticul diferențial	319	Evoluția	327
Tratamentul	319	Tratamentul	328
Sindromul Churg-Strauss	320	Granulomatoza limfomatoidă	328
Definiție	320	Afectarea renală	328
Aspecte clinice	320	Tratamentul	328
Afectarea renală	320	Arterita cu celule gigante	328
Testele paraclinice	320	Aspectele clinice	328
Anatomie patologică	321	Afectarea renală	328
Evoluția	321	Explorările de laborator	329
Tratamentul	321	Tratamentul	329
Granulomatoza Wegener	321	Boala Takayasu	329
Aspectele clinice	321	Afectarea renală	329
Afectarea renală	322	Boala Behçet	329
Explorările de laborator	322	Afectarea renală	329
Teste imunologice	322	Alte vasculite	329
Anatomie patologică	322	Boala Kawasaki	329
Diagnosticul diferențial	323	Policondrita recidivantă	329
Evoluția	323	Afectarea renală	330
Tratamentul	323	Vasculita pseudourticariană	330
Purpura Henoch-Schönlein	324	Bibliografie selectivă	330

Vasculitele sistemice reprezintă un grup heterogen de entități clinico-patologice caracterizate prin inflamație și necroză a vaselor sanguine. Tabloul clinic este determinat de teritoriul, dimensiunea și tipul de vas afectat.

tat, fapt reflectat în marea varietate de semne și simptome. Diagnosticul unui anumit tip de vasculită presupune considerarea complexă a elementelor clinice, histologice și imunologice care constituie markeri de prognostic și severitate ai afecțiunii.

Afectarea renală este un element aproape constant - clinic și histologic - al vasculitelor sistemice, leziunile fiind diferite în funcție de tipul de vasculită, etapa evolutivă a afecțiunii, răspunsul terapeutic sau complicațiile tratamentului.

Evaluarea corectă a gradului de activitate al bolii și al extinderii leziunilor specifice (afectarea de organ) este facilitată de noile sisteme de "scoruri de activitate", cel mai acceptat fiind *Birmingham Vasculitic Activity Score 1994 - BVAS*. Evaluarea gradului afectării renale ocupă un loc important în aceste sisteme, constituind un element de prognostic și severitate al afecțiunii vasculitice.

Criteriile de clasificare actuale ale vasculitelor includ pe lângă aspectele clinice particulare, dimensiunea vasului afectat, tipul infiltratului inflamator predominant, markerii semnificativi de imunodiagnostic (autoantibodii) și datele de imunohistochimie. Între multiplele clasificări, două constituie instrumente diagnostice: clasificarea clinico-patologică Fauci A. (1994) și recenta clasificare a lui Gross (2000).

TABELUL I

Clasificarea vasculitelor sistemice

A. Clasificarea clinico-patologică Fauci A. (1994)

1. *Vasculite necrotice*

- Poliarterita nodoasă clasică
- Sindromul Churg-Strauss (angeita alergică granulomatoasă)
- Sindromul poliangeitic (polyangiitis overlap syndrome)

2. *Vasculite de hipersensibilitate*

Antigene exogene

- Purpura Henoch-Schönlein
- Boala serului
- Vasculite induse de medicamente
- Vasculite în infecții

Antigene endogene (?)

- Vasculite asociate cu neoplazii
- Vasculite asociate cu boli de colagen
- Vasculite asociate cu deficite congenitale ale sistemului complementului
- Vasculite asociate cu alte boli: crioglobulinemie, vasculită hipocomplementemică

3. *Granulomatoza Wegener*

4. *Arterite cu celule gigante*

- Arterita temporală
- Arterita Takayasu

5. *Alte sindroame vasculitice*

- Boala Kawasaki
- Sindromul Behçet
- Trombangeita obliterantă (Buerger)
- Arterita granulomatoasă a sistemului nervos central
- Sindromul Cogan

TABELUL I (continuare)

B. Clasificarea vasculitelor sistemice Gross (2000)		
Diametrul vasului	Vasculite granulomatoase	Vasculite negranulomatoase
Vas mare	Arterita temporală Arterita Takayasu	
Vas mediu		PAN clasică Arterita Kawasaki
Vas mic	Wegener Churg-Strauss	Micropoliangeita (MPA) Henoch-Schönlein Vasculita leucocitoclastică Vasculita crioglobulinemică

Testele de laborator utilizate certifică tipul de vasculită, organele afectate și extinderea afectării de organ, precum și răsunetul sistemic.

Diagnosticul definit al unei vasculite sistemice este dependent de demonstrarea afectării vasculare prin biopsie sau angiografie.

În comun cu alte afecțiuni sistemice, obiectivele terapiei sunt: inducerea remisiunii, menținerea acesteia, prevenirea recăderilor și a complicațiilor terapeutice, ameliorarea ratei de supraviețuire, prin identificarea și îndepărtarea agentului declanșator, tratamentul bolii generatoare, supresia inflamației, modularea răspunsului imun, epurarea complexelor imune și/sau a anticorpilor citotoxici.

POLIARTERITA NODOASĂ

Definiție. Poliarterita nodoasă (PAN) este o afecțiune sistemică caracterizată prin inflamația și necroza segmentară a arterelor medii musculare cu determinarea secundară de leziuni ischemice la nivel cutanat, renal, pulmonar, intestinal, muscular, cerebral, nervi periferici.

Aspecte clinice. Boala apare mai frecvent la sexul masculin (raport B/F = 2/1) cu incidență crescută în decada a VI-a și este sugerată de manifestări sistemice nespecifice ale sindromului vasculitic (febră, scădere ponderală, anorexie, stare de rău, mialgii, artralгии), la care se adaugă semne generate de leziunile ischemice în diferite organe. Afectarea pulmonară frecventă, mai ales în cazurile de PAN cu anticorpi anticitoplasmă de neutrofil prezenți, necesită o mențiune specială, fiind caracterizată de prezența de infiltrate pulmonare, noduli, cavități, fibroză pulmonară, hemoptizii. Hemoptizia poate precede leziunea difuză alveolară determinată parțial sau în totalitate de capilarită. Hemoragia pulmonară subclinică este frecventă, date diagnostice obținându-se doar prin lavajul bronșic.

Diagnosticul afecțiunii implică prezența unor criterii clinice, biologice, imagistice, histologice.

Afectarea renală în PAN, prezentă în 35-80% din cazuri, este caracterizată prin nefropatie vasculară, cu infarcte multiple, care determină insuficiență renală. Ischemia renală determinată de arterita vaselor medii este

TABELUL II

Criterii de diagnostic în PAN (Lightfoot, 1990)*

1.	Scădere ponderală >4 kg (de la debutul bolii)
2.	Livedo reticularis
3.	Durere testiculară
4.	Mialgii, forță musculară diminuată
5.	Mononeuropatie sau polineuropatie
6.	TA diastolică >90 mmHg
7.	Retenție azotată
8.	Evidența infecției cu virus hepatitic B (VHB)
9.	Arteriografie anormală (anevrisme, ocluzia arterelor viscerale)
10.	Biopsia arterelor mici/medii care conțin polimorfonucleare neutrofile ± celule mononucleare

* Diagnosticul pozitiv necesită prezența a cel puțin 3 criterii.

factorul patogenetic major. HTA renin-mediată apare în 21-35% din cazuri, în special în cazurile asociate cu VHB. Infarctele renale pot fi clinic silențioase (obiectivate uneori prin hematurie) sau pot produce durere în flanc însoțită de hematurie. Ruperea anevrismelor renale poate determina hemoragie parenchimatooasă sau hematom perirenal, cu accentuarea HTA prin compresie vasculară. Insuficiența renală este de obicei tardivă. Rareori apar defecte tubulare funcționale (pierdere urinară de sodiu, hipostenurie pitresin-rezistentă).

Examenle paraclinice utilizate în scop diagnostic, includ:

1. *teste biologice ale sindromului vasculitic*: anemie (uneori de tip hemolitic microangiopatic), leucocitoză cu eozinofilie (25-56%), VSH crescut, proteină C reactivă prezentă, complement seric normal, crescut sau scăzut, complexe imune circulante crescute, care conțin IgG, IgA, IgM și componente ale complementului, crioglobuline uneori prezente;

2. *teste biologice ale afectării renale*: hematurie, microproteinurie (prin creșterea permeabilității glomerulare la proteine în condițiile ischemiei și hipertensiunii), cilindruurie, retenție azotată în cazurile severe sau cu evoluție îndelungată;

3. *teste imunologice*: anticorpii anticitoplasmă de neutrofil (ANCA) sunt de obicei absenți, dar pot fi prezenți în titru scăzut cu specificitate pANCA. Anticorpi anticelulă endotelială (AACE) sunt prezenți, constituind markeri de activitate a bolii. Un număr semnificativ de pacienți (10-50%) sunt purtători de VHB;

4. *angiografia* relevă prezența anevrismelor în 60% din cazuri.

Anatomie patologică. *Macroscopic* rinichii pot avea dimensiuni normale sau scăzute, cu zone de infarct la suprafață (recente sau cicatriceale) și peteșii. Pe secțiuni se observă infarcte, corticala subțiată, anevrisme și tromboze de artere arcuate (joncțiunea corticomedulară).

Microscopic se evidențiază mai multe tipuri de leziuni, între care:

- Infarctele renale reprezintă modificarea morfologică comună; ele sunt urmarea leziunilor obstructive de tip acut, subacut sau cronic, la nivelul

arterelor arcuate și interlobare. Leziunile vasculare se caracterizează prin necroză fibrinoidă și distrugerea laminei elastice interne. Specifică este prezența concomitentă a leziunilor de vârste diferite.

- Infiltratul celular parietal (PMN, eozinofile, celule mononucleare) este parcellar, cu tendința de formare de manșoane perivasculare. În faza subacută infiltratul inflamator diminuează, zonele necrotice sunt invadate de celule musculare netede și fibroblaști dispuse concentric în intimă cu reducerea treptată a lumenului și tromboză. În faza cicatriceală, infiltratul celular dispare și zona musculară este înlocuită de țesut fibros, cu reducere marcată a lumenului, care determină atrofie ischemică în aval.

- Aneurisme, ± trombi.

- Leziuni interstițiale cu atrofie tubulară și fibroză interstițială.

- Leziuni glomerulare, care sunt nereprezentative, secundare HTA maligne (modificări necrotice în glomeruli, îngroșare intimală în arterele interlobulare) sau secundare ischemiei (hiperplazia aparatului juxtaglomerular cu proliferare difuză în jurul zonelor de necroză fibrinoidă).

Imunofluorescența evidențiază rare depozite imune constituite din IgG și fracțiunea C3 a complementului, în pereții capilari afectați și în zona mezangială.

Evoluția PAN depinde de prezența și extinderea afectării viscerale. Decesul survine în special în primul an de boală, riscul fiind mai mare la pacienții cu vârsta peste 50 de ani, cu afectare renală, cardiacă și neurologică de la debut. Evoluția este ondulantă, în pusee, simptomatologia puseelor fiind asemănătoare formei de debut. Supraviețuirea este estimată la 50-80% după 5 ani de evoluție, la pacienții fără afectare importantă de organe majore.

Tratament. PAN necesită asocierea corticoterapiei cu imunosupresoare ca tratament de fond, la care se adaugă tratamentul simptomatic, în special al HTA (care constituie un factor major de risc). Corticoterapia orală (prednison 1 mg/kg/zi ca doză de atac) este înlocuită în cazurile severe de puls - terapie cu metilprednisolon (1 g i.v./zi - 3 zile, urmat de prednison 40-60 mg/zi până la terminarea ciclului lunar).

Imunosupresoarele cele mai utilizate sunt ciclofosfamida și azatioprina. În formele ușoare sau medii ciclofosfamida se administrează oral (2 mg/kg corp/zi), iar în formele severe ca puls-terapie (1 g/m²/lună i.v., eventual repetat cu reducerea dozei la 0,5 g/m²/lună în cazul asocierii insuficienței renale). Azatioprina administrată oral (2 mg/kg corp/zi) poate fi o alternativă la tratamentul cu ciclofosamidă. Plasmafereza, în asociere cu corticoterapie și imunosupresoare poate fi eficientă în unele cazuri. În eventualitatea rezistenței la tratamentul clasic se poate recurge la administrare i. v. de imunoglobulină în doze mari (400 mg/kg corp 5 zile/lună) sau terapie imunologică: anticorpi monoclonali umanizați anti-CD4, în asociere cu anti-CD52 (CAMPATH-1H).

Tratamentul HTA necesită asocierea de antihipertensive cu acțiune vasodilatatoare (inhibitori de enzimă de conversie, blocante de canale de calciu) și renoprotectoare. Dozele de antihipertensive se vor adapta stării funcționale renale.

Insuficiența renală necesită uneori hemodializă.

În formele de PAN asociate cu VHB s-a încercat tratamentul antiviral (interferon $\alpha 2$ în asociere cu ciclofosfamida și plasmafereza) sau medicație antivirală (vidarabina sau lamivudina).

POLIARTERITA SECUNDARĂ

Poliarterita poate fi o manifestare sau o complicație a altor boli, în acest caz având o simptomatologie mai puțin severă și un prognostic mai bun. Forma de poliarterită secundară apare în asociere cu artrita reumatoidă, sindromul Sjögren, crioglobulinemia mixtă, leucemia cu celule păroase, sindrom mielodisplazic sau alte neoplazii.

Este întâlnită, de asemenea, în asociere cu infecții virale (HIV, virus hepatitic B și C) și infecții bacteriene.

Evoluția și tratamentul sunt asemănătoare PAN (corticoterapie orală sau, în puls, asociată ciclofosfamidei). Terapia de întreținere se poate face cu doze mici de prednison asociat cu micofenolat mofetil (2 g/zi oral), medicament mai nou care are o toxicitate mai redusă în comparație cu ciclofosfamida.

POLIANGEITA MICROSCOPICĂ

Definiție. Poliangeita microscopică (PM) este o vasculită necrotică, leziunile interesând, în special, vasele mici (capilare, arteriole, venule) dar, uneori și arterele mici și mijlocii; boala se caracterizează prin afectare renală de tip glomerulonefritic (pauciimună) și uneri capilarită pulmonară.

Aspecte clinice. Spre deosebire de PAN, PM prezintă cu frecvență crescută manifestări cutanate (purpură palpabilă) și afectare pulmonară (infiltrete, noduli, hemoragie pulmonară în 29% cazuri, pleurezie în 15% cazuri). Neuropatia, în special mononevrita multiplex, este mai rară (14-36% cazuri) decât în PAN clasică.

Leziunea renală caracteristică este de tip glomerulonefrită rapid progresivă cu proteinurie (rar sindrom nefrotic) și sediment urinar activ (hematurie, cilindrii hematici). Insuficiența renală poate fi o modalitate frecventă de debut, dar în evoluție apare în 1/3 din cazuri.

TABELUL III

Criterii diagnostice în poliangeita microscopică

Afectare renală tip glomerulonefrită rapid progresivă
Afectare pulmonară (hemoragii pulmonare)
Afectare neurologică: polineuropatie periferică (mononevritis multiplex)
Afectare cutanată: purpură palpabilă
Autoanticorpi prezenți: pANCA și cANCA
Examen angiografic normal
Markeri de infecție cu VBH absenți

Diagnosticul de poliangeită microscopică este posibil în prezența a cel puțin 3 criterii diagnostice (tabelul III).

Examenele paraclinice cu valoare diagnostică implică teste inflamatorii pozitive (anemie - uneori hemolitică microangiopatică, VSH crescut, proteina C prezentă, fibrinogen crescut), teste biologice renale modificate

(proteinurie - rar $>3,5$ g/24 ore, hematurie, cilindrii hematici, retenție azotată) și teste imunologice specifice.

Testele imunologice pun în evidență autoanticorpi citotoxici, care pot determina activare și lezare endotelială, constituind markeri de activitate ai bolii. Afectarea endotelială determină apariția de forme solubile de molecule de adeziune (ICAM-1, VCAM-1), trombomodulină (sTM), factor VIII, care sunt markeri de lezare a celulelor endoteliale și pot fi utili în monitorizarea afecțiunii. ANCA prezenți în 90% din cazuri au specificitate antimieloperoxidaza - pANCA, dar și cANCA - antiproteinaza 3. Anticorpi anticelulă endotelială sunt prezenți în 60% din cazuri.

Activarea coagulării în cursul afecțiunii este atestată de prezența monomerilor de fibrină \pm produși de degradare ai fibrinei, rezultați în urma fibrinolizei reacționale.

Anatomie patologică. La *microscopia optică* sunt evidente leziuni de glomerulonefrită necrotică focală și segmentară (forma cea mai frecventă) cu necroză fibrinoidă lobulară, semilune și, uneori, hiper celularitate. Mai rar sunt observate leziuni de tip glomerulonefrită proliferativă segmentară sau difuză, cu formare excesivă de semilune, sau glomerulonefrită membranoproliferativă, evidențiată uneori în asociere cu arterita, sau modificări glomerulare de tip granulomatos (glomeruli necrotici înconjurați de celule epitelioide și celule gigante multinucleate).

La *microscopia electronică*, glomerulii prezintă celule endoteliale tumefiate sau distruse, acumulare de material fibrilar (fibrină) în spațiul subendotelial, ruperea membranei bazale glomerulare, mezangioliză, migrare de celule inflamatorii și fibrină în spațiul subcapsular, depozite dense, subendoteliale, subepiteliiale sau mezangiale. Arterele prezintă lezarea celulelor endoteliale, fibrină subendotelial, degenerescența celulelor musculare netede și infiltrarea mediei de către celulele inflamatorii și fibrină prin ruperea laminei elastice interne.

Imunofluorescența relevă un aspect asemănător glomerulonefritei cu semilune pauciimune (tip 3) cu depozite foarte rare sau absente de IgG, IgM, IgA, C3. Fibrina este prezentă în spațiul Bowman și în zonele de necroză segmentară. În pereții arteriali se evidențiază fibrină și rare depozite de Ig, C3.

Diagnosticul diferențial este impus de asocierea glomerulonefritei rapid progresive cu afectare pulmonară de tip hemoragic, și se face cu alte afecțiuni însoțite de sindrom vasculitic renopulmonar:

1. Granulomatoza Wegener, sindromul Churg-Strauss, afecțiuni în care sunt prezenți ANCA, dar lipsesc depozite imune la nivel renal și vascular.

2. Purpura Henoch-Schönlein, crioglobulinemii, lupus eritematos sistemic, boala serului, care sunt însoțite de depunere de complexe imune.

3. Sindromul Goodpasture, în care depozitele sunt cu anticorpi anti-membrană bazală.

Tratamentul este similar cu al PAN clasice: inițial corticoterapie orală (prednison 1 mg/kg/zi) sau în puls i.v. (metilprednisolon 1 g i.v./zi -

3 zile), urmat de corticoterapie orală până la terminarea ciclului lunar. În cazul în care nu se obțin ameliorări clinice în scurt timp se asociază tratamentul corticoid medicație imunosupresoare (ciclofosamidă, azatioprină). În eventualitatea în care nu se obțin remisiuni cu acest tratament clasic se recurge la administrarea dozelor mari de imunoglobulină i.v. (400 mg/kg/zi 5 zile, la interval de 1-3 luni), sau asocierea de plasmafereză, sau terapie imunologică (anticorpi monoclonali antilimfocite CD4).

SINDROMUL CHURG-STRAUSS

Definiție. Sindromul Churg-Strauss sau angeita granulomatoasă alergică se caracterizează prin vasculită sistemică, afectare pulmonară, granulome extravasculare și infiltrate tisulare cu eozinofile.

Aspecte clinice. Manifestările clinice ale afecțiunii includ simptome constituționale (febră, scădere ponderală), afectare pulmonară (astm și/sau rinită alergică), infiltrate pulmonare, afectare neurologică (mononeuritis multiplex), afectare cutanată (purpură și noduli), afectare cardiacă tip cardiomiopatie restrictivă, gastroenterită eozinofilică. Diagnosticul afecțiunii necesită întrunirea mai multor elemente clinice, imagistice și histologice, incluse în criteriile diagnostice: pentru diagnosticul pozitiv sunt necesare minim patru criterii (tabelul IV).

TABELUL IV

Criterii de diagnostic în sindromul Churg-Strauss (Masi, 1990)

	Criteriu	
1.	Astm	Istorie de wheezing sau raluri sibilante
2.	Eozinofilie	Peste 10%
3.	Mononeuropatie sau polineuropatie	Apariția de mono-, polineuropatii sau mononeuritis multiplex
4.	Infiltrate pulmonare fugace	Infiltrate pulmonare migratorii sau tranzitorii, atribuite vasculitei
5.	Sinuzită	Istorie de durere sinusală, acută sau cronică Radiologic: opacifierea sinusurilor paranazale
6.	Eozinofilie extravasculară	Biopsie (arteră, arteriolă, venulă), cu acumulare extravasculară de eozinofile

Afectarea renală este prezentă la 16-43% din cazuri și se manifestă prin hematurie microscopică, proteinurie (rareori sindrom nefrotic), hipertensiune arterială. Durerea în flanc poate fi sugestivă pentru infarct renal prin vasculită. Uneori există afectarea tractului urinar inferior (uretere, prostată), cu obstrucție. Vasculita prezintă risc de evoluție spre insuficiență renală rapid progresivă.

Testele paraclinice cu valoare diagnostică sunt grupate în *teste pozitive ale sindromului inflamator* (VSH crescut, fibrinogen seric crescut, proteina C reactivă prezentă), asociate cu prezența anemiei și a eozinofiliei periferice; *teste renale* modificate (hematurie, proteinurie, retenție azotată tar-

divă); teste pulmonare modificate: macrofage alveolare cu hemosiderină (lichid de lavaj alveolar), teste ventilatorii pozitive pentru sindromul obstructiv.

Testele imunologice evidențiază IgE seric crescut, autoanticorpi de tip pANCA (antielastază și antimieloperoxidază), care pot fi folosiți ca markeri de activitate a bolii.

Anatomie patologică. Leziunile glomerulare constau în proliferare endocapilară focală și segmentară, cu necroză și formare de semilune. Se evidențiază leziuni de vasculită necrotică la nivelul vaselor renale mici și mijlocii, cu producere de infarcte corticale, anevrisme arteriale mici. Nefrita interstițială acută este determinată de infiltratul eozinofilic și granuloamele interstițiale.

Evoluția este, de obicei, favorabilă. În unele cazuri afectarea renală are un potențial rapid evolutiv spre insuficiență renală.

Tratamentul este reprezentat de corticoterapie asociată cu imunosupresie (ciclofosfamidă). Puls-terapia cu ciclofosfamidă se poate face conform protocolului grupului francez de studiu al PAN-ului în doză de 0,6 g/m² lunar, timp de 1 an. Unele cazuri rezistente la terapia uzuală pot beneficia de tratament imunomodulator cu interferon alfa.

În cazurile în care există o relație cauzală între apariția sindromului Churg-Strauss și inhibitorii de leucotriene, aceste medicamente (Montelukast, Zephirlukast) se întrerup. În formele cu afectare renală rapid progresivă se recurge la dializă.

GRANULOMATOZA WEGENER

Granulomatoza Wegener (GW) este o vasculită sistemică, care determină formarea de granuloame și necroze la nivelul tractului respirator, cu afectare pulmonară și de căi respiratorii, renală - de tip glomerulonefritic și oculară.

Prevalența afecțiunii este de 3/100 000, aceasta fiind mai frecvent întâlnită în populația de rasă caucaziană. Etiologic este implicată infecția bacteriană cronică (stafilococ auriu) în condițiile existenței unei fagocitoze ineficiente determinate genetic. Anticorpii anticitoplasmă de neutrofil (ANCA) dețin un rol în inducerea leziunilor inflamatorii prin lezarea endotelială și activarea celulelor polimorfonucleare și de tip macrofagic.

Aspectele clinice includ: stare febrilă, astenie fizică, scădere ponderală, artrită, manifestări respiratorii (sinuzită, perforații de sept nazal, hemoptizii, pleurită, infiltrate pulmonare), leziuni oculare, cutanate, neurologice, afectare coronariană, hipertensiune pulmonară, afectare renală. Prezența acestor manifestări clinice variate constituie criterii diagnostice, diagnosticul pozitiv necesitând cel puțin prezența a două criterii (tabelul V).

Criterii de diagnostic în granulomatoza Wegener (Leavitt, 1990)

Criteriu		
1.	Inflamație nazală sau orală	Ulcerații orale (dureroase sau nedureroase), secreții nazale sanguinolente sau purulente
2.	Radiografie pulmonară anormală	Noduli, infiltrate, cavități
3.	Sediment urinar	Microhematurie (<5/câmp) sau cilindri hematici
4.	Biopsie, inflamație granulomatoasă	Inflamație granulomatoasă în peretele arterial sau perivascular, sau extravascular (arteră, arteriolă)

Afectarea renală. Glomerulonefrita este prezentă la 18% din cazuri la debut, pentru ca ulterior să fie evidentă în 75% din cazuri; se manifestă prin hematurie asimptomatică, proteinurie cu sediment urinar nefritic. Sedimentul urinar activ (hematurie și cilindri hematici) are valoare prognostică. Sindromul nefrotic este rar, prezența acestuia fiind de prognostic rezervat, ca și prezența HTA arteriale. Afectarea renală este indicator de extensie a afecțiunii, chiar în condițiile unui tratament susținut.

Explorările de laborator utile diagnosticului sunt cele care atestă prezența sindromului inflamator (VSH crescut, fibrinogen crescut, proteina C reactivă prezentă), asociat leucocitozei și trombocitozei; *explorările renale* sunt practic totdeauna modificate (hematurie, proteinurie cu sediment urinar nefritic, retenție azotată).

Testele imunologice evidențiază nivele serice crescute de complexe imune circulante și de IgA. Prezența autoanticorpilor și a markerilor de activare endotelială și limfocitară este utilă pentru diagnostic și monitorizarea activității bolii și eficienței tratamentului.

ANCA sunt prezenți în titru crescut în ser și în lichidul de lavaj bronhoalveolar sau lichidul sinuzal, cu specificitate cANCA (în special antiproteinază 3, și anti-CAP 57-cationic antimicrobial protein) dar și pANCA (antimieloperoxidază, antilactoferină, antielastază). cANCA au o specificitate de 98% pentru boala Wegener.

Anticorpilor anticelulă endotelială (AACE), în special isotip IgG, au titrul paralel cu gradul de activitate al bolii; ei apar în 60-80% din cazuri și au un rol în patogenia și evoluția afecțiunii.

Sunt prezenți de asemenea *markeri de activare endotelială* [forme solubile de trombomodulină, aezine (sICAM-1, VCAM-1), factor von Willebrand] și *markeri de activare limfocitară*: forme solubile ale CD4+, CD8+, IL-2R. Acești markeri sunt concordanți cu activitatea bolii.

Anatomie patologică. Caracteristică este inflamația granulomatoasă în tractul respirator și vasculita necrotică la nivelul vaselor mici și medii (artere, arteriole, capilare, venule), cu lezarea endoteliului și formarea de spații mari interendoteliale și depunere de fibrină și trombocite subendotelial.

Glomerulonefrita necrotică focală și segmentară și cu semilune este forma cea mai comună de afectare renală; mai rar se întâlnesc glomerulonefrita proliferativă difuză sau glomerulonefrita granulomatoasă. Frecvent,

capsula Bowman este ruptă și există inflamație pericapsulară intensă predominant cu limfocite T. În glomeruli apar leziuni în peretele capilarelor, cu fibrină subendotelial, depozite electronodense mici în mezangiu, subendotelial sau în membrana bazală, leziuni însoțite uneori de necroză mezangială.

Leziuni inflamatorii necrotice se găsesc la nivelul arterelor interlobulare și arteriolelor, dar și în arterele arcuate. Arterita granulomatoasă apare numai în 8% din cazuri, în jurul zonelor de necroză.

Afectarea interstițială renală constă în atrofie tubulară, infiltrat inflamator cu celule mononucleare, fibroză.

Necroza papilară apare în cazurile cu vasculită severă, care afectează *vasa recta*.

Imunofluorescența evidențiază în glomeruli, de-a lungul capilarelor, în mezangiu sau parcellar, depozite de imunoglobuline (în special IgG), complement și fibrină (dominantă în leziunile acute și, în special, în semilunele celulare).

Diagnosticul diferențial se face cu celelalte cauze ale sindromului imunologic reno-pulmonar, cât și cu alte vasculite granulomatoase (granulomatoza limfomatoidă, sindromul Churg-Strauss).

Evoluție. Rata de supraviețuire este apreciată la 90% la 1 an și de 80% la 5 ani de evoluție, factorul important pentru prognostic fiind afectarea renală.

Tratament. Terapia eficientă a GW presupune asocierea obligatorie a corticoterapiei (orală sau în puls) cu ciclofosamidă (orală sau în puls). Tratamentul de întreținere se face cu dozele utile cele mai mici de corticosteroizi, asociați cu ciclofosamidă (50 mg per os) sau cu micofenolat mofetil (1,5-2 g/zi per os, cu o toxicitate mai redusă). În formele moderate se poate recurge la asocierea corticoterapiei cu metotrexat administrat săptămânal (inițial 7,5 mg și până la 25 mg/săptămână). În formele fulminante, puls-terapia (metilprednisolon asociat cu ciclofosamidă) se poate asocia cu plasmafereză, iar în cazurile rezistente imunoglobulinele în doze mari i.v. pot fi utile.

Valoarea tratamentului cu trimetoprim-sulfametoxazol în granulomatoza Wegener este discutabilă.

Terapia actuală a formelor rezistente de GW include utilizarea de Etoposide (150 mg/zi 5 zile pe lună, apoi 50 mg/zi), sau interferon alfa, sau alte imunosupresoare (Leflunomid, Deoxispergualin). S-au încercat tratamente cu antagoniști de TNF-alfa, imunoabsorbție extracorporeală, imunoablație, cu rezultate variabile.

În formele cu insuficiență renală rapid progresivă este necesară dializa. Reversibilitatea afectării renale depinde de severitatea necrozei, proporția semilunelor și gradul de extindere a leziunilor scleroase ireversibile. Pacienții cu insuficiență renală cronică terminală sunt candidați la transplant renal. Recurențele de boală Wegener în rinichiul transplantat sunt rare.

PURPURA HENOCH-SCHÖNLEIN

Definiție. Purpura Henoch-Schönlein (PHS) este o boală autolimitată, urmarea unei afecțiuni acute intercurrente; se caracterizează prin afectare de vase mici, cu manifestări cutanate, abdominale, articulare și renale.

Etiologia este posibil infecțioasă, fiind incriminate bacterii, virusuri. Incidența HLA-Bw35 este crescută.

Patogenia este necunoscută, dar localizarea mezangială și aspectul granular al depozitelor imune sugerează o boală mediată prin complexe imune; în acest sens pledează și existența complexelor imune circulante IgA-IgG. Procesul este sistemic, depozitele de IgA fiind prezente și în vasele din piele sau tractul gastrointestinal, ca și reapariția bolii în allogrefele renale. În patogenia bolii ar mai interveni un deficit al receptorilor Fc macrofagici, rezultând un deficit de epurare a complexelor imune și de activare a complementului pe calea alternă.

Aspecte clinice. Leziunile cutanate sunt reprezentate de purpură nodulară (vasculită leucocitoclastică). Manifestările abdominale apar în 25% din cazuri (colici, vărsături, melenă, hematochezie). Artrita migratorie, asimetrică apare în 20-30% din cazuri. Afectarea neurologică este mai rară (convulsii, neuropatie periferică).

Diagnosticul pozitiv este afirmat în prezența a cel puțin 2 criterii diagnostice (tabelul VI).

TABELUL VI

Criterii de diagnostic în purpura Henoch-Schönlein (Mills, 1990)

	<i>Criteriu</i>	
1.	Purpură palpabilă	Leziuni cutanate hemoragice, ușor reliefate (palpabile), fără căldură locală
2.	Vârsta de debut \leq 20 ani	
3.	"Angină" intestinală	Durere abdominală difuză, exacerbată postprandial, semne de ischemie intestinală incluzând diaree sanguinolentă
4.	Polimorfonucleare neutrofile în peretele vascular (la biopsie)	PMN în peretele arteriolelor și venulelor

Manifestările renale au o incidență care variază considerabil; acestea sunt reprezentate de hematurie (macro- sau microscopică), proteinurie neselectivă și uneori insuficiență renală. Sindromul nefrotic, însoțit de hematurie apare la 50% dintre bolnavii cu afectare renală, dar în 25% din cazuri sindromul nefrotic este persistent, cu evoluție spre insuficiență renală.

Teste de laborator. Complementul seric este normal, dar uneori există valori scăzute ale complementului și properdinei, cu semne de activare a căii alterne. IgA serică este crescută în 50% din cazuri. În faza activă a bolii apar crioglobuline, complexe imune circulante (care conțin IgA și

IgG), prezența acestora fiind corelată cu apariția manifestărilor renale. Anticorpii antigalactozil IgA sunt considerați mai specifici PHS (deși apar și în glomerulonefrita acută poststreptococică) și se asociază cu exacerbările hematuriei. În urină se evidențiază leucociturie, hematurie persistentă, proteinurie.

Anatomie patologică. *Microscopie optică.* Aspectul cel mai frecvent de afectare glomerulară este cel de afectare mezangială (glomerulonefrită proliferativă mezangială) cu hiper celularitate variabilă, similară nefropatiei IgA, la care se asociază tromboză capilară segmentară (corelată cu apariția de necroze și semilune). Anatomopatologic se descriu șase categorii lezionale cu corelații clinice și prognostice:

I. Modificări minime.

II. Proliferare mezangială pură.

III. Proliferare mezangială focală (a) sau difuză (b) cu semilune sub 50%.

IV. Proliferare mezangială focală (a) sau difuză (b) cu semilune între 50-75%.

V. Proliferare mezangială focală (a) sau difuză (b) cu semilune peste 75%.

VI. Glomerulonefrită pseudomezangiocapilară.

La *microscopia electronică* predomină leziunile mezangiale (proliferare focală, creșterea matricei mezangiale și depozite electron-dense). Depozite similare apar subendotelial sau subepitelial și conțin IgA ca și în boala Berger.

Membrana bazală glomerulară suferă un proces de liză în vecinătatea depozitelor subepiteliale, cât și a neutrofilelor din lumenul capilar. Lumenul capilar conține fibrină și trombocite.

Sindromul nefrotic este prezent numai în 25% din cazuri în grupele I, II și III, iar hematuria este prezentă în toate grupele. Grupele II și IIIa au prognostic mai bun (normalizarea funcției renale sau microhematurie și proteinurie), spre deosebire de grupele IIIb, IV, V, care au hematurie și proteinurie persistente și care pot evolua spre insuficiență renală progresivă. Uneori se dezvoltă insuficiență renală rapid progresivă însoțită de formare marcată de semilune.

Leziunea cutanată este de vasculită leucocitoclastică (infiltrat cu polimorfonucleare neutrofile în peretele vaselor dermice mici și în jurul acestora, cu prezența de resturi nucleare).

Imunofluorescență (IF). În contrast cu leziunile focale și segmentare glomerulare evidențiate la microscopia optică, afectarea glomerulară este difuză la IF, cu depozite granulare de IgA și, mai rar, IgG și IgM. Piesa secretorie a IgA este absentă, dar detectarea lanțului J indică natura polimerică a depozitelor de IgA.

Depozitele de C3 și properdină sunt mai frecvente decât C1q și C4; ele sunt localizate, în special, mezangial alături de fibrină.

În piele (zone afectate sau indemne) se găsesc depozite de IgA, C3, C5, localizate în pereții capilarelor superficiale, iar în jurul acestora, antigene derivate din fibrină. Depozite de IgA și complement apar și în leziunile vasculitice din tractul gastrointestinal.

Evoluția este, de obicei, benignă (tendință la autolimitare), cu episoade de rash, artralгии, afectare gastrointestinală și hematurie. Boala este mai severă la adult. De obicei evoluează în pusee precedate frecvent de infecții acute respiratorii. Aproximativ 25% dintre pacienți prezintă antecedente alergice.

Bolnavii cu leziuni glomerulare proliferative focale și segmentare au o mortalitate prin insuficiență renală sub 10% la 10 ani de evoluție. Debutul cu sindrom nefritic acut, sindromul nefrotic persistent și vârsta mai înaintată constituie factori de prognostic rezervat. Decesul apare de obicei în cazurile cu aspect histologic de glomerulonefrită cu semilune. În cazul evoluției favorabile, hiper celularitatea glomerulară și depozitele de IgA glomerulare și din peretele capilar se reduc progresiv, până la dispariție.

Tratament. În formele ușoare cu predominanța afectării articulare, se administrează antiinflamatoare nesteroidiene (cu precauție din cauza leziunilor renale potențiale). Corticoizii (prednison 2 mg/kg corp/zi) sunt utilizați în prezența afectării renale, digestive sau cerebrale. În prezența nefritei severe se recurge la corticoterapie asociată cu imunosupresoare, anticoagulante și, eventual, plasmafereză. Steroizii pot ameliora manifestările extra-renale, dar sunt mai puțin eficienți în cazul leziunilor renale. În unele cazuri severe se recurge la puls-terapie cu metilprednisolon (1 g i.v./zi, 3 zile/lună urmat de prednison 40-60 mg/zi, până la sfârșitul ciclului de 1 lună, eventual repetat), asociată imunosupresiei (ciclofosamidă, azatioprin sau ciclosporină). Administrarea de imunoglobuline i.v. în doze mari (400 mg/kg corp/zi - 5 zile/lună) poate fi utilă în cazurile rezistente la terapia convențională.

Boala poate reapărea în allogrefele renale, în special în cazurile cu manifestări cutanate și gastrointestinale continuu active.

VASCULITA CRIOGLOBULINEMICĂ

Definiție. Vasculita crioglobulinemică este un sindrom caracterizat prin purpură, artralгии, neuropatie periferică, astenie fizică asociate cu prezența serică a crioglobulinelor, factorilor reumatoizi și hipocomplementemie.

Aspecte clinice. Crioglobulinemiile esențiale sau secundare (infecții virale, bacteriene, neoplazii) determină afectarea vaselor mici (arteriole, capilare, venule), de tip leucocitoclastic. Ele se manifestă prin multiple manifestări sistemice (rash purpuric, fenomen Raynaud, livedo reticularis), necroze digitale, artralгии, adenohepatosplenomegalie), afectare pulmonară (alveolită), gastro-intestinală (infarcte intestinale), neurologică (polineuropatie, accidente vasculare), afectare cardiacă (miocardită, coronarită), renală, sindrom de hipervâscozitate.

Tipul I de crioglobuline (un singur component monoclonal, fără activitate anticorpică) precipită la rece mai rapid decât tipul II (crioglobuline mixte IgG/IgM, în care IgM este monoclonal) sau tipul III (crioglobuline mixte IgG/IgM de tip policlonal). Crioglobulinele mixte (în special tip II) au frecvent markeri virali pentru virusurile hepatitice B și C.

TABELUL VII

Criterii de diagnostic în crioglobulinemii

Purpură palpabilă
Artralгии
Polineuropatie (leziuni ale vasa nervorum)
Afectare renală
Crioglobulinemie (tip I, II, III)
Hipervâscozitate
Frecvent markeri de infecție cu VHB, VHC prezenți

Diagnosticul pozitiv de crioglobulinemie necesită prezența a cel puțin două criterii asociate prezenței crioglobulinelor serice.

Afectarea renală de tip glomerular poate fi cu debut acut, după deshidratare sau expunere tranzitorie la frig, determinând insuficiență renală acută oligurică. Alte manifestări clinice ale interesării renale pot fi: hematuria și proteinuria asimptomatice sau sindromul nefrotic cu diminuarea funcției renale. Hipertensiunea arterială apare frecvent la cei cu afectare renală. Boala renală este frecventă atunci când concentrația crioglobulinelor circulante depășește 1 g/dl.

Explorările de laborator cu valoare diagnostică constau în evidențierea *sindromului inflamator* (VSH crescut, fibrinogen crescut) asociat cu anemie, TGO și TGP crescute, hipocomplementemie (C4), precum și *teste renale* (hematurie, proteinurie).

Imunologic sunt prezente: crioglobuline (obligatoriu imunoelectroforeză pentru evidențierea componentelor mono- și policlonale), factori reumatoizi, autoanticorpi (antinucleari, antimitocondriali, antifosfolipidici, ANCA), anticorpi antivirali B, antigen HBs, ARN virus C.

În cazul crioglobulinemiilor secundare infecțiilor, neoplaziilor etc. sunt utile pentru diagnostic teste specifice afecțiunii inițiale: determinări bacteriologice, markeri neoplazici, teste imagistice.

Anatomie patologică. La bolnavii cu insuficiență renală acută, microscopia optică evidențiază glomerulonefrită proliferativă difuză endocapilară sau mezangiocapilară, cu semilune în unii glomeruli, iar microscopia electronică - depozite subendoteliale numeroase.

În formele cronice se disting două tipuri histologice:

- tipul I: glomerulonefrită membranoproliferativă cu infiltrat monocitar și polimorfonucleare neutrofile și cu depozite de C3 și crioglobuline;
- tipul II: glomerulonefrită membranoproliferativă, cu depozite de IgG, IgM, C3 situate subendotelial sau mezangial. Depozitele subendoteliale electrono-dense au un aspect particular fibrilar sau structură cristaloidă.

Uneori se întâlnesc trombi capilari ocluzivi (indicatori de prognostic rezervat), glomerulonefrită necrotică sau cu semilune, aneuri arteriolară.

Asocierea afectării vasculare pulmonare cu hemoptizii impune diagnostic diferențial cu alte cauze de sindrom reno-pulmonar.

Evoluția este severă, în special în cazul prezenței glomerulonefritei, miocarditei, infarctelor intestinale sau a sindromului de hipervâscozitate.

Afectarea renală apare fie ca formă de debut, dar mai frecvent după un interval de câțiva ani de la afectarea cutanată și articulară. Afectarea renală are o evoluție favorabilă în 1/3 din cazuri, cu remisiune completă, sau parțială. În celelalte cazuri, leziunea renală evoluează lent progresiv sau în pusee reversibile. Insuficiența renală cronică apare în 10% din cazuri.

Tratamentul constă în triplă asociere de corticoterapie, imunosupresie și plasmafereză. Criofiltrarea eliminând materialul crioprecipitabil din circulație este o alternativă la plasmafereză.

În cazurile asociate markerilor HCV se poate administra interferon alfa 2 și prednison, cu sau fără ciclofosfamidă; în formele severe se face tratamentul de inducție cu puls-terapie (ciclofosfamidă și/sau metilprednisolon) asociat cu plasmafereză, urmat la 6 luni de administrare de interferon și ribavirină.

Uneori, ca alternativă terapeutică se poate administra imunoglobulină i.v. în doză mare (400 mg/kg/zi - 5 zile/lună). În paralel, în cazul formelor secundare, se face tratamentul afecțiunii de bază.

GRANULOMATOZA LIMFOMATOIDĂ

Este un sindrom limfoproliferativ angiocentric și angiodistructiv, caracterizat printr-un infiltrat polimorf de limfocite, celule limfoide atipice mari, plasmocite și histiocite în artere și vene. Limfocitele pleiomorfe prezintă mitoze și grade variabile de atipie. Limfocitele B infectate cu virus Epstein-Barr manifestă expansiune clonală cu răspuns inflamator marcat de limfocite T. Afectarea multisistemică interesează plămânul (caracteristic), pielea, sistemul nervos central și periferic, rinichiul.

Afectarea renală este întâlnită în 50% din cazuri și este de obicei discretă, frecvent asimptomatică.

Infiltratul inflamator limfocitar este localizat interstițial, fără afectare glomerulară. Obstrucția arterială sau venoasă prin limfocite produce infarcte renale. Infiltratele celulare sunt centrate de vase, care sunt ulterior invadate.

Tratamentul uzual constă din administrare de corticoizi oral sau puls-terapie i.v., ciclofosfamidă.

ARTERITA CU CELULE GIGANTE (ACG)

Este o arterită granulomatoasă a aortei și ramurilor sale principale, cu predilecție pentru ramurile extracraniale ale arterei carotide. Afectează frecvent artera temporală, la indivizi peste 50 ani și este asociată cu poli-mialgie reumatică în peste 40% din cazuri.

Susceptibilitatea genetică este legată de prezența HLA-DRBI.

Aspectele clinice cele mai frecvente includ: cefalee, mialgii, tulburări vizuale, hemipareze, neuropatie periferică, angină, insuficiență aortică, anevrisme aortice (\pm disecție), insuficiență cardiacă.

Afectarea renală este foarte rară. S-a descris glomerulonefrită membranoasă sau glomerulonefrită cu necroze și semilune. Vasculita renală de tip necrotic poate fi localizată în vasele mici renale și arteriole.

Explorările de laborator utile diagnosticului sunt: anemie, proteina C reactivă prezentă, VSH crescut, fibrinogen crescut, uneori transaminaze serice crescute, hematurie, leucociturie, proteinurie (minoră), foarte rar retenție azotată. Testele imunologice sunt nespecifice; pot fi prezenți anticorpi anti-cardiolipină. În serul pacienților cu arterită cu celule gigante se evidențiază un nivel crescut de proteină YKL-40, o adezină cu rol în degradarea tisulară, produsă de macrofagele din leziunea arterială. Examenul histologic al biopsiei arteriale (artera temporală) este caracteristic, dar rezultatul negativ nu exclude diagnosticul de arterită cu celule gigante, leziunile arteriale fiind discontinue și rapid modificate de tratamentul corticoid.

Tratamentul se face cu: corticoizi (dozele și durata administrării variază în funcție de afectarea oculară) și, mai rar, cu azatioprină, methotrexat, dapson.

BOALA TAKAYASU

Este o inflamație granulomatoasă a aortei și ramurilor sale majore, la pacienții sub 50 ani, în special de sex feminin. **Afectarea renală** este rară, de tip glomerulită proliferativă mezangială cu depozite imune rare, uneori mezangioliță sau ca glomerulonefrită necrotică, cu formare de semilune.

Hipertensiunea renovasculară, datorită afectării aortei și/sau stenozei arterei renale este frecventă. Ischemia poate determina producerea de infarcte sau insuficiență renală.

BOALA BEHÇET

Este o vasculită sistemică de cauză necunoscută, care afectează artere și vene de orice calibru, cu interesare mucocutanată și oculară.

Afectarea renală are o incidență relativ redusă. Depozitele de complexe imune se pot evidenția în majoritatea biopsiilor renale. În unele cazuri apare glomerulonefrită cu semilune, rapid progresivă, care se deosebește de afectarea glomerulară din PAN și granulomatoza Wegener prin prezența depozitelor de IgG și C3 în mezangiu și ansele capilare (predominant subendoteliale). Arterele renale pot prezenta tromboze și aneurisme. Boala Behçet poate determina amiloidoză secundară (tip AA) cu sindrom nefrotic.

Corticoterapia asociată imunosupresoarelor (azatioprină sau ciclosporină) constituie tratamentul de elecție.

ALTE VASCULITE

Arterita difuză din **boala Kawasaki** poate afecta și arterele renale, cu formare de aneurisme (similare PAN). Anticorpii anti-celulă endotelială sunt markeri de activitate a bolii.

Policondrita recidivantă este o vasculită sistemică prezentând condrită auriculară, poliartrită neerozivă, condrită nazală, inflamație oculară, con-

drite ale tractului respirator și condrita urechii interne (diagnosticul pozitiv necesită cel puțin 3 criterii).

Afectarea renală rară este caracterizată prin proliferare mezangială, glomerulonefrită segmentară necrotică, glomerulonefrită cu semilune și modificările tubulo-interstițiale. Rareori s-au descris glomerulonefrită membranoasă și insuficiență renală cronică.

Vasculita pseudourticariană hipocomplementemică poate fi asociată cu glomerulonefrită membranoproliferativă tip 1 cu depozite subendoteliale, probabil în legătură cu anomaliile complementului.

BIBLIOGRAFIE SELECTIVĂ

- CSERNAK E., MULLER A., GROSS W. L. - Immunopathology of ANCA - associated vasculitis. *Internal. Med.*, 1999, 38 (10):759-765.
- GOBEL U., EICHORN J., KETTRITZ R. - Disease activity and autoantibodies to endothelial cells in patients with Wegener'granulomatosis. *Am. J. Kidney Dis.*, 1996, 28(2):186-194.
- GROSS W. L., TRABANDT A., REINHOLD-KELLER E. - Diagnosis and evaluation of vasculitis. *Rheumatology* 2000, 39, 245-252.
- GUILLEVIN L., DURAND-GASSELIN B., CEVALLOS R. et al - Microscopic polyangiitis. *Arthritis & Rheumatism*, 1999, 42(3):421-430.
- GUR H., TCHAKMAKIJAN L., EHRENFELD M., SIDI Y. - Polyarteritis nodosa. *Amer. J. Med. Sci.*, 1999, 317 (4):238-342.
- HUNDER C. G. - Giant cell arteritis and polymyalgia rheumatica, *Med. Clin. North. Am.*, 1997, 81:195-219.
- JAYNE D. - Evidence - based treatment of systemic vasculitis. *Rheumatology* 2000, 39:585-595.
- JENNETTE J. C., FALK R. J. - Small-vessel vasculitis. *New Engl. J. Med.*, 1997, 337(21): 1512-1523.
- LAMPRECHT P., GAUSE A., GROSS W. L. - Cryoglobulinemie Vasculitis. *Arthritis & Rheumatism*, 1999, 42(12):2504-2516.
- LANGFORD C. A., TALAR-WILLIAMS C., BARRON K. S., SNELLER C. - A staged approach to the treatment of Wegener'granulomatosis. *Arthritis & Rheumatism*, 1999, 42(12):2666-2673.
- QIUN E. - Validity of a vasculitis activity index for systemic necrotizing vasculitis. *Arthritis & Rheumatism*, 1999, 42(11):2365-2371.
- TĂNĂSEANU C., TĂNĂSEANU ȘT. - Afecțiuni reumatismale, elemente de diagnostic și tratament. Ed. Univ. "Carol Davila", București, 2000.
- TĂNĂSEANU ȘT. - Tratatamentul vasculitelor sistemice, *Revista de reumatologie*, 2000, vol. VIII, 48-50.

CAPITOLUL XI

RINICHIUL ÎN COLAGENOZE

Dr. Ș. TĂNĂSEANU, Dr. CRISTINA TĂNĂSEANU

Lupusul eritematos sistemic	331	Afectarea renală cronică	349
Definiție	331	Evoluție	349
Afectarea renală	332	Tratament	349
Teste de laborator	333	Artrita reumatoidă	350
Evaluarea funcției renale	333	Epidemiologie	350
Anatomie patologică	334	Aspecte clinice	350
Modificările glomerulare	334	Afectarea renală determinată de artrita reumatoidă	351
Modificările vasculare	337	Afectarea renală iatrogenă	352
Transformarea histologică	337	Anatomie patologică	353
Imunopatogenie	338	Afectarea indusă de AR	353
Mecanismul superantigenic	338	Afectarea renală indusă de tratamentul artritei reumatoide	354
Mecanismul lezării tisulare anti-corp-mediată	338	Afectarea renală în artrita reumatoidă juvenilă	354
Rolul coagulării și al sistemului fibrinolitic	339	Evoluția	354
Corelații clinico-patologice	340	Tratamentul	354
Prognostic. Evoluție	342	Sindromul Sjögren	354
Tratamentul nefropatiei lupice	343	Modificările renale în sindromul Sjögren	355
Obiectivele tratamentului	343	Anatomie patologică	356
Mijloacele de tratament	343	Tratament	356
Terapia imunologică	343	Polimiozita și dermatomiozita	356
Tratamente care vizează alte mecanisme fiziopatologice	344	Etiologia	357
Tratamentul factorilor agravanți	344	Patogenia	357
Sclerodermia	345	Afectarea renală	357
Epidemiologie	345	Boala mixtă de țesut conjunctiv (SHARP)	357
Patogenie	345	Afectarea renală	358
Clasificare	346	Tratamentul	358
Afectarea renală în sclerodermie	347	Spondilartropatiile seronegative	358
Criza renală sclerodermică acută	347	Manifestările clinice	358
Afectarea renală cronică	347	Afectarea renală	358
Explorările de laborator	347	Bibliografie selectivă	359
Anatomie patologică	348		
Afectarea renală acută	348		

LUPUSUL ERITEMATOS SISTEMIC

Definiție. Lupusul eritematos diseminat este o afecțiune multisistemică, de etiologie neprecizată, în care hiperactivitatea limfocitelor B deter-

mină o sinteză excesivă și aberantă de anticorpi față de diferite ținte antigenice. Anticorpii, cât și complexele imune formate cu diferite antigene, determină modificările patologice proteiforme ale bolii.

Aspectele clinice cuprind manifestări sistemice (febră, astenie fizică, scădere ponderală), cutanate (rush malar, erupție eritematoasă generalizată, leziuni buloase, lupus discoid, purpură), musculoscheletale (artrită, miozită), pulmonare (pleurezie, pneumonită, boală pulmonară interstițială, hemoragie pulmonară), cardiovasculare (pericardită, miocardită, endocardită, coronarită, tromboflebite, ischemie periferică), digestive, neuro-psihiatrice, renale.

Ca și în alte afecțiuni reumatismale, pentru diagnostic sunt utilizate criteriile clinice și biologice (tabelul I).

Diagnosticul pozitiv necesită prezența a cel puțin 4 criterii. Gradul de activitate al bolii se apreciază după scorul SLEDAI (*SLE disease activity index*) Bombardier, 1992.

TABELUL I

Criterii de diagnostic în LES (criterii A.R.A.)

-
- Rash malar
 - Rash discoid
 - Fotosensibilitate
 - Ulcerații orale
 - Serozită
 - Artrită
 - Afectare renală
 - Afectare hematologică
 - Afectare neurologică
 - Anomalii imune (celule LE, anticorpi anti-ADNs, anti-Sm, antifosfolipidici)
 - Anticorpi antinucleari
-

Afectarea renală în lupusul eritematos sistemic este una dintre manifestările cele mai proteiforme și mai severe ale bolii, cu implicații prognostice deosebite (cauză majoră de deces). Incidența nefropatiei lupice variază în funcție de criteriile folosite în definirea bolii renale. Pe baza datelor biologice (proteinurie, sediment urinar, teste funcționale renale), incidența afectării renale este apreciată la 40-70% din cazuri, dar biptic, virtual, toți bolnavii au modificări renale, indiferent de prezența sau absența semnelor clinice și de laborator. În 5-15% din cazuri, nefrita este prezentă la debut.

Bolnavii de sex masculin au o incidență crescută a afectării renale, cu apariție mai precoce și evoluție mai severă.

Spectrul clinico-biologic al afectării renale este larg, de la proteinurie și hematurie asimptomatice, la glomerulonefrite severe cu insuficiență renală, uneori rapid progresivă. Debutul glomerulonefritic este grevat de riscul crescut de apariție a insuficienței renale. Asocierea glomerulonefritei rapid progresive cu afectare pulmonară de tipul alveolitei hemoragice realizează un aspect clinic similar sindromului Goodpasture.

Testele de laborator cu valoare diagnostică pentru LES evidențiază sindromul inflamator (VSH crescut, fibrinogen crescut, proteina C reactivă prezentă) asociat cu anemie, leucopenie, trombocitopenie, complement seric scăzut (C3, C4, C1q), teste renale modificate (creatinina serică crescută, clearance scăzut al creatininei), proteinurie, sediment urinar modificat.

Modificările de coagulare mai frecvente la pacienții cu LES sunt prelungirea TP și APTT și prezența anticorpilor antifosfolipidici (LAC, aCL).

Testele imunologice specifice sunt evidențierea anticorpilor antinucleari (anti-ADNs, anti-nucleosomi, anti-histone, anti-Ro, anti-La), anticorpilor anticitoplasmatici (ANCA, anti-ribozomali), anticorpilor antimembranari (antieritrocitari, antitrombocitari, antilinfocitari, anti-celulă endotelială).

Evaluarea funcției renale

La bolnavii cu LES se impune monitorizarea parametrilor serici ai funcției renale și ai examenului de urină. Glomerulonefrita activă poate fi sugerată de hematurie și cilindurie (hialini, granuloși, leucocitari și hematici). Cilindrii ceroși indică o glomerulonefrită de lungă durată. Leucocituria sterilă sau hematuria microscopică, izolate sau în combinație, pot semnala apariția inflamației glomerulare. Prezența în sedimentul urinar a hematiilor dismorfe indică sursa glomerulară.

Testele funcționale renale includ:

a) *Determinarea proteinuriei pe 24 h.* Proteinuria - cantitativ și calitativ - caracterizează anumite tipuri de afectare renală, având și o valoare prognostică:

- proteinuria minimă (<1 g) corespunde afectării renale de tip tubulo-interstițial sau mezangial;

- proteinuria medie (1-3 g) corespunde afectării renale de tip glomerulonefritic;

- proteinuria importantă (>3,5 g), caracteristică sindromului nefrotic, corespunde formelor severe de nefropatie lupică.

Modelul glomerular (selectiv și neselectiv) este predominant în glomerulonefrita membranoasă. Modelul tubular (β 2-microglobulina, lizozim, benzi specifice în domeniul α 2-globulinelor, *retinol binding protein*, lanțuri ușoare) este întâlnit în formele ușoare cu evoluție favorabilă.

b) *Clearance-ul creatininei* (eventual sensibilizat prin tratament cu H2-blocanți) sau clearance-ul iohalamat-ului sunt mai sensibile pentru evaluarea funcțională renală. Creatinina serică poate să nu reflecte extensia lezării renale, datorită scăderii producerii de creatinină steroid-indusă, a miopatiei inflamatorii sau atrofiei musculare induse de boală. Deși afectarea clearance-ului creatininei bazat pe colectarea urinei în 24 h elimină erorile determinate de scăderea producerii de creatinină, gradul de afectare renală poate fi subestimat datorită hiperfiltrării, în special în forma membranoasă, ajustărilor compensatorii hemodinamice și hipertrofiei nefronilor, ca și secreției tubulare de creatinină. Declinul detectabil al funcției renale apare la o scădere de cel puțin 50% a funcției renale.

Biopsia renală are un rol limitat în aprecierea evoluției clinice a leziunilor renale. Utilizând sisteme de clasificare cantitative (McLaughin), aspectele histologice se corelează cu datele clinice, căpătând importanța prognostică și de orientare a terapiei.

În prezent *testele imunologice* (anticorpi anti-nucleozomi, anti-ADNDs, complement seric, anticorpi anticardiolină) și testele de funcționalitate renală certifică pusele de activare clinice și subclinice, determinând instituirea unui tratament agresiv.

Biopsia renală are indicații limitate la cazurile cu debut recent al bolii lupice, în formele medii și severe, cu sediment urinar activ. În formele tardive ale bolii valoarea rezultatului histologic este discutabilă, aspectul histologic neputând aprecia reversibilitatea leziunilor renale.

ANATOMIE PATOLOGICĂ

Datele de *microscopie optică, electronică și imunofluorescență* permit o clasificare a tipurilor de leziuni glomerulare, cu aprecierea gradului lor de evolutivitate, cu implicații prognostice, terapeutice și imunopatogenice.

Schema de clasificare cea mai uzitată derivă din clasificarea O.M.S. și definește șase clase de afectare glomerulară la care se adaugă elemente de afectare tubulointerstițială și vasculară, care măresc gradul de eficiență al aprecierii prognostice și evolutive.

Modificările glomerulare sunt cele mai frecvente tipuri lezionale în LES, având în funcție de clasificare unele elemente specifice.

Clasa I: tip rar (1-4%), este caracterizat prin absența unor modificări structurale microscopice și, uneori, prin prezența de depozite foarte rare evidențiate prin microscopie electronică sau imunofluorescență.

Clasa II-a: Glomerulonefrita mezangială (mezangiopatică). Modificările sunt limitate la mezangiu, anomalia imunologică inițială în nefropatia lupică fiind acumularea sau depozitarea de imunoglobuline și factori componenți ai complementului la acest nivel. Depunerea acestora depinde de funcția fagocitară deficitară a celulelor mezangiale și mononucleare care nu pot degrada și elimina complexe imune.

În clasa II-a, glomerulii par normali la microscopie optică, dar depozitele imune mezangiale pot fi evidențiate prin microscopie electronică și imunofluorescență.

Clasa II-b este caracterizată prin hiper celularitate mezangială (celule mezangiale și monocite). Prin imunofluorescență se evidențiază depozite granulare de Ig (în special IgG, mai rar IgM și IgA) și complement (C3, C4, C1q) și, rareori, depozite lineare de IgG.

Microscopia electronică evidențiază depozite mezangiale mici, electrono-dense, mai ales în regiunile dintre ansele capilare adiacente, membranelor bazale paramezangiale. Celulele epiteliale pot prezenta ștergerea proceselor pediculate și transformare viloză (la cei cu proteinurie). Peretele

TABELUL II

Clasificarea O.M.S. (WHO) a nefritei lupice

<i>Categorie (clasa WHO)</i>	<i>Microscopie optică</i>	<i>Microscopie electronică</i>	<i>Imunofluorescență (depozite Ig/C)</i>
I. Normală (fără leziuni importante)	Normală	Mes: +/-	Mes: +/-
II. Glomerulonefrita proliferativă mezangială (mezangiopatie)	Matrice mezangială normală sau crescută, hiper celularitate	Mes: ++ SEn: +/- Epi: 0	Mes: ++ PC: +/- SEn: +/- Epi: 0
III. Glomerulonefrita proliferativă focală și segmentară (<50%)	Hiper celularitate mezangială difuză, cu proliferare focală și segmentară, necroză segmentară, trombi hialini	Mes: +++ SEn: + Epi: 0	Mes: + PC: + SEn: + Epi: 0
IV. Glomerulonefrita proliferativă difuză (>50%)	Hiper celularitate difuză, marcată, interpoziție mezangială, depozite subendoteliale ("wire loops"), necroză segmentară, trombi hialini, corpi hematoxilici, infiltrat celular, semilune	Mes: +++ SEn: +++ Epi: ++++	Mes: +++ PC: ++ SEn: +++ Epi: ++++ în depozite glomerulare tubulointerstițiale
V. Glomerulonefrita membranoasă	Hiper celularitate mezangială, depozite extramembranoase	Mes: +++ SEn: +/- Epi: +++	Mes: ++++ PC: +/- SEn: +/- Epi: +++
VI. Glomerulonefrita sclerozantă avansată	Scleroză focală și segmentară sau globală suprapusă categoriilor IV și V	Mes: + PC: +/-	Mes: + PC: +/-
Alte leziuni renale a) Nefrita interstițială b) Modificări vasculare	Inflamație tubulointerstițială acută sau cronică, cu leziuni glomerulare minime	MBT: ++ Depozite glomerulare variabile	MBT: ++ Depozite glomerulare variabile

Mes: Mezangial; SEn: depozite subendoteliale; Epi: depozite epimembranoase; PC: perete capilar; MBT: membrana bazală tubulară; 0 → ++++: apreciere semicantitativă a intensității depozitelor (Glasscock, 1997).

capilarelor este rar afectat. Mezangiopatia pură este prezentă în 20% din cazurile de nefropatie lupică.

Clasa III: Glomerulonefrita proliferativă focală și segmentară (25%). Prin definiție, glomerulii sunt afectați la mai puțin de 50% din nefroni, restul prezentând numai modificări mezangiale.

Această formă de glomerulonefrită lupică este caracterizată prin prezența de imunoglobuline (IgG>IgM>IgA), complement (C3, C4, C1q) și properdină în pereții capilari, virtual ai tuturor glomerulilor, de obicei în cantități mici, alături de depozitele mezangiale uniforme descrise anterior. Depozite mai mari apar în zonele de glomeruli cu leziuni de hipercelularitate segmentară evidențiate prin microscopie optică. Hipercelularitatea este datorată leucocitelor polimorfonucleare neutrofile și monocitelor din lumenul capilar, cât și creșterii numărului de celule endoteliale și mai ales a celulelor mezangiale. Uneori apar semilune celulare segmentare (conținând și fibrină), care coafează zonele afectate. Frecvent se evidențiază semne de moarte celulară (kariorexis, picnoză).

Necrozele focale (zone de material fibrinoid și infiltrat inflamator polimorfonuclear) se pot vindeca prin fibroză, cu formare de cicatrici segmentare, aderențe capsulare sau scleroză globală.

În peretele capilarelor afectate pot fi identificate depozite subendoteliale mici, alături de depozitele mezangiale și, rareori, depozite intramembranoase și epimembranoase. Modificările tubulo-interstițiale sunt rare, de tip focal.

Clasa IV: Glomerulonefrita proliferativă difuză (37%). Reprezintă cea mai frecventă și severă formă de glomerulonefrită lupică, prezentând leziuni asemănătoare formei proliferative focale și segmentare, dar mult mai evidente, afectând peste 50% din glomeruli.

Microscopia optică este caracterizată prin modificări severe ale majorității glomerulilor. Hipercelularitatea extensivă este datorată celulelor mezangiale și endoteliale, cât și leucocitelor dispuse intra- și extraluminal.

Imunofluorescența evidențiază depozite granulare mari de imunoglobuline (IgG>IgM>IgA și, masiv, IgE) și complement (C1q, C3, C4, complex de atac membranal C5b-9) în toate sediile, dar în special în zona subendotelială a pereților capilari. Depunerile de fibrină sunt frecvente, în special în spațiul urinar unde sunt asociate cu formarea de semilune. Leziunile vasculare sunt frecvente, cu depozite subendoteliale în arteriole și arterele mici, care conțin IgG, IgM, IgA, complement.

Se evidențiază depozite granulare de imunoglobuline, complement și fibrină de-a lungul membranei bazale tubulare, în pereții capilarelor peritubulare, cât și în interstițiu. Prevalența complexelor extraglomerulare se corelează cu activitatea leziunilor glomerulare și severitatea hipercelularității glomerulare.

Pereții capilarelor sunt mult îngroșați, cu aspect de "ansă de sârmă" ("wire loop"), datorită depozitelor mari, circumferențiale, localizate subendotelial. Microscopia electronică confirmă existența acestor depozite electronodense subendoteliale și evidențiază depozite epimembranoase, intramembranoase, mezangiale. Depozitele subendoteliale nu apar niciodată în absența celor mezangiale și sunt paralele cu leziunile proliferative.

Trombii hialini formați din material eozinofil amorf se găsesc în lumenul capilarelor și reprezintă de fapt agregate mari de depozite intraluminale.

Structurile patognomonice pentru lupusul eritematos sistemic sunt corpii hematoxilini (în 1/3 din cazuri), reprezentând echivalentul tisular al celulelor lupice. Sunt structuri amorfe, rotunde sau ovalare, fără membrană limitantă, de culoare liliachie, de obicei acumulate în zonele de necroză, în mezangium și, mai rar, libere în lumenul capilar. La microscopie electronică apar ca mase nucleare electrono-dense cu zone clare în centru, cu margini neregulate, dințate, înconjurate de ceea ce pare a fi citoplasmă degenerată.

Clasa V. Glomerulonefrita lupică membranoasă. Prezentă în 13% din cazuri, este caracterizată prin îngroșarea difuză, regulată, a pereților capilarelor glomerulare. În funcție de caracterul proliferativ, se descriu patru variante de glomerulonefrită membranoasă.

- Clasa Va: leziuni similare glomerulonefritei membranoase idiopatice.
- Clasa Vb: asociază modificări mezangiale difuze.
- Clasa Vc: asociază un aspect de glomerulonefrită focală și segmentară.

- Clasa Vd: coexistența glomerulonefritei membranoase cu leziuni de glomerulonefrită proliferativă difuză (necroză, formare de semilune, trombi hialini, corpi hematoxilini, depozite mezangiale și subendoteliale masive).

Prezența afectării mezangiale asociată glomerulonefritei membranoase trebuie să ridice suspiciunea de LES, alături de existența depozitelor subendoteliale, a structurilor tubuloreticulare și a depozitelor extraglomerulare.

Clasa VI: Scleroza glomerulară. Glomerulii prezintă predominant scleroză completă sau segmentară (pot fi observați și în glomerulonefrita proliferativă focală sau difuză). Uneori răspunsul glomerular primar la agresiune poate fi de tip sclerozant și, mai puțin, de tip proliferativ. Unii autori nu consideră aceste leziuni ca entitate separată, ci ca evoluție finală a glomerulonefritei proliferative difuze sau ca leziuni cicatriceale proliferative focale.

Modificările vasculare. Cele mai frecvente sunt modificările arteriale și arteriolare induse de hipertensiune. Arterele mici și arteriolele aferente sunt preferențial afectate, cu acumulare intramurală (de obicei intimală) de proteine plasmatică, tumefierea celulelor endoteliale și îngustarea lumenului, asociată cu precipitate luminale ocluzive (trombi de fibrină sau agregate de imunoglobuline, cu sau fără complement și fibrină). Această formă de afectare este caracterizată prin absența inflamației și este multifactorială (prezența anticorpilor anti-DNAs, anti-celulă endotelială, anti-fosfolipidici).

Rareori se observă un aspect de arterită necrozantă, cu infiltrat leucocitar și distrucția peretelui arterial, asociat de obicei cu glomerulonefrita proliferativă difuză, caracterizată imunologic prin prezența anticorpilor anti-citoplasmă de neutrofil.

Transformarea histologică este prezentă în 10-45% din cazuri. Noțiunea de clasă histologică permanentă nu este valabilă. Cea mai frecven-

tă evoluție este din clasa II sau III spre clasa IV; de asemenea glomerulonefrita membranoasă poate evolua către forma proliferativă difuză și invers. În general transformarea unui tip de nefrită mai blând spre unul mai sever este sugerată de creșterea proteinuriei și diminuarea funcției renale, asociate cu semne de activitate imunologică (anticorpi anti-DNAs în titru mare, scădere marcată a C3 și C4). După corticoterapie asociată cu imunosupresie, formele severe de glomerulonefrită lupică pot regresa.

IMUNOPATOGENIE

Mecanismele patogenice ale LES pot fi schematizate în mecanism de tip superantigenic și mecanism de lezare tisulară indusă de autoanticorpi.

Mecanismul superantigenic este compatibil cu evoluția episodică a LES cu pusee induse de infecții, prin activarea intensă a limfocitelor B cu memorie în prezența limfokinelor nespecifice, fără a fi necesară participarea celulelor prezentatoare de antigen. Superantigenele pot fi reprezentate de unele enterotoxine stafilococice, streptococice, proteine solubile ale mycoplasmelor, antigene virale.

Mecanismul lezării tisulare anticorp-mediată implică citotoxicitate directă, cu leziune celulară complement dependentă, creșterea fagocitozei prin fixarea anticorpilor, penetrarea celulei-țintă, citotoxicitate celulară anticorp dependentă, formare de complexe imune circulante locale cu activarea mecanismelor secundare de boală (sistemul complementului, coagulare, fibrinoliză).

Calea finală comună pentru apariția nefropatiei lupice este reprezentată de depunerea de complexe imune (CI) în rinichi, care activează cascada complementului și determină infiltrarea, cu polimorfonucleare neutrofile, monocite și trombocite. Factorii eliberați de celulele infiltrante induc proliferare celulară, necroză și formarea de trombi, care agravează leziunea tisulară. Nefrita lupică este agravată de apariția vasculopatiei indusă multifactorial (anticorpi anti-celulă endotelială, antifosfolipidici, ANCA, anti-DNA).

Depunerea mezangială de CI este probabil rezultatul unui proces imun caracterizat prin prezența unor cantități mici de complexe stabile, de dimensiuni medii, formate cu anticorpi cu mare afinitate. Aceste CI sunt captate de sistemul mezangial de epurare, determinând o leziune glomerulară blândă.

În cazul unui număr mare de complexe, cu dimensiuni intermediare, sau de complexe mari, formate de anticorpi de mare afinitate, capacitatea celulelor mezangiale de a epura macromoleculele este depășită, rezultând acumularea acestor complexe, inclusiv în zona subendotelială, cu activarea mediatorilor circulanți (complement, sistemul coagulării). Aspectul anatomopatologic este mai sever, cu zone de necroză și depunere de fibrină.

CI circulante mici, instabile, formate din anticorpi cu afinitate sau activitate reduse, în prezența unui exces de antigene, se pot disocia și reforma in situ în peretele capilarelor glomerulare. Mecanismul este important în

cazul anticorpilor anti-histonă: histona intens cationică are mare afinitate pentru sediile anionice ale membranei bazale glomerulare, funcționând ca antigen plantat, care permite formarea de CI in situ. Acest mecanism pare a interveni în apariția glomerulonefritei membranoase.

Dintre CI, cele mai bine studiate sunt complexe DNA/anticorpi anti-DNA, depuse în glomeruli. Anticorpi anti-DNA nefrotocici sunt de tip IgG1 și IgG3 (anticorpi fixatori de complement, cu formare de complexe stabile), având un număr restrâns de idiotipuri cu rol patogenic direct (0-81, 16/6, GN1 și Gn2).

DNA circulant în LES este prezent sub formă de oligonucleozomi, rezultați în urma dereglării apoptozei și, posibil, a fagocitării ineficiente. Nucleozomii sunt particule imunoghe în LES, formați din DNA de dimensiuni reduse; ei induc formare de anticorpi specifici. În lupusul eritematos sistemic există o prevalență mare (88%) de anticorpi anti-nucleozomi, titrul corelându-se cu gradul de activitate al bolii.

Histonele nucleozomale cationice se fixează pe sediile anionice ale membranei bazale glomerulare reprezentate de heparan-sulfat, permițând nucleozomilor să funcționeze ca antigene plantate sau ca mediatori pentru fixarea anticorpilor de membrană bazală glomerulară. Specificitatea anticorpului fixat este importantă. Anticorpii anti-DNA patogenici, capabili să se fixeze pe heparan sulfatul membranelor prin intermediul nucleozomilor au un conținut crescut de aminoacizi cu pH crescut (arginină), față de anticorpii anti-DNA nepatogeni. Anticorpii anti-histonă observați în lupusul iatrogen reduc sarcina electrică și nefritogenitatea complexului nucleozomal.

Anticorpii anti-ADN cationici cu punct izoelectric crescut sunt potențiali mai nefritogeni prin fixare pe membrana bazală glomerulară încărcată negativ, activând calea clasică a complementului. În plus anticorpii anti-AND se pot fixa pe diferiți componenți ai membranei bazale glomerulare (proteoglicani, în special heparan-sulfat, laminină, fosfolipide) sau proteine asociate acestora (de ex. histone).

Histonele cationice se fixează inițial pe heparan-sulfatul din membrana bazală glomerulară anionică, cu fixarea ulterioară a fragmentelor de AND și apoi a anticorpilor anti-AND, cu formare de complexe in situ și activare a inflamației prin intermediul C1q. Depunerea tisulară renală de CI este favorizată de deficiențele sistemului de epurare a complexelor imune.

Rolul coagulării și al sistemului fibrinolitic. Activarea coagulării și formarea de trombi glomerulari pot contribui la patogenia nefritei lupice. Prezența trombilor glomerulari reprezintă un factor major de risc pentru scleroza glomerulară progresivă și insuficiența renală. Activarea coagulării se datorează lezării endoteliale mediată imun (CI, anticorpi anti-AND, anti-celulă endotelială, antifosfolipidici), cu eliberare de factori procoagulanți (factorul von Willebrand, factor tisular, PAF), diminuarea sintezei de PGI₂ (cu preponderența Tx₂) și afectarea fibrinolizei.

Fibrina este depozitată în glomeruli, concordant cu intensitatea inflamației glomerulare. Depunerea de fibrină subendotelial este un factor care

predispune la cronicizare și poate interveni în amplificarea inflamației prin implicare citokinică. Producții de degradare ai fibrinogenului sunt crescuți în serul și urina pacienților cu LES, în special la cei cu nefrită acută. Fibrinopeptidul A este crescut la toți bolnavii cu LES, proporțional cu gradul de activitate al bolii. Producerea activatorului de plasminogen tisular (t-PA) de către celula endotelială este redusă, iar producerea inhibitorului acestuia (PAI-1) este crescută, ca și producerea $\alpha 2$ -antiplasminei. Creșterea $\alpha 2$ -antiplasminei este predictivă pentru lezare glomerulară progresivă și scleroză glomerulară extensivă.

Trombocitele au fost implicate în patogenia LES, numărul de trombocite corelându-se cu prezența trombilor glomerulari și cu afectarea renală. Valori scăzute ale serotoninei plachetare asociate cu agregabilitate plachetară crescută se întâlnesc frecvent în nefrita lupică. Antigene plachetare au fost detectate prin imunofluorescență în complexe imune din glomerulonefrita lupică. Astfel de date pledează pentru rolul activării plachetare indusă de complexe imune în tromboza glomerulară din LES.

Anticorprii antifosfolipidici, prin starea de trombofilie pe care o induc, pot predispuce la tromboză capilară glomerulară cât și la apariția vasculopatiei lupice, însoțite de hipertensiune și anemie hemolitică microangiopatică.

Anticorprii anti-celulă endotelială se corelează cu nefrita și vasculita lupică. Celulele endoteliale circulante au un rol în amplificarea leziunilor inflamatorii renale prin fixare și transport activ de celule și mediatori ai inflamației. Trombomodulina, glicoproteina de suprafață specifică celulei endoteliale, poate fi utilizată ca marker de agresiune endotelială la bolnavii cu nefrită lupică.

CORELAȚII CLINICO-PATOLOGICE

Există o corelație aproximativă între datele clinice și *patternul* de afectare glomerulară și interstițială stabilit prin microscopie optică, electronică și imunofluorescență. Biopsia renală are valoare limitată datorită tendinței la exacerbare și transformare a bolii de la o categorie anatomopatologică la alta, furnizând datele privind severitatea bolii numai într-un anumit moment al bolii.

Prognosticul rezervat este sugerat de scleroza glomerulară extensivă, semilune fibroase, atrofie tubulară și fibroză interstițială, realizând *indicele de cronicitate* (tabelul III).

Leziunile care indică *activitatea procesului patologic renal* pot fi utile în aprecierea gradului de reversibilitate după terapie agresivă și sunt reprezentate de proliferarea endocapilară, kariorexis nuclear, semilune celulare, necroză fibrinoidă, depozite subendoteliale (și *wire loops*), infiltrat celular mononuclear interstițial și vasculită.

TABELUL III

Indici de activitate și cronicizare în LES (McLaughlin et al)

<i>Leziuni active</i>	<i>Leziuni cronice</i>
Nivel glomerular - hiper celularitate - necroză fibrinoidă - kariorexis - semilune celulare - <i>wire loops</i> - trombi hialini - infiltrat leucocitar Nivel tubular/interstițial - infiltrat mononuclear	- glomeruloscleroză - semilune fibroase - atrofie tubulară - fibroză interstițială

Conform schemei O.M.S., clasificarea morfologică are unele corepondețe cu aspectele clinice.

Mezangiopatia pură, în special clasa IIb, este însoțită de hematurie și/sau proteinurie ușoară (sub 1 g/24 ore), fără insuficiență renală. Rareori prezintă sindrom nefrotic, element de prognostic rezervat, datorită potențialului evolutiv spre clasa IV sau V.

Glomerulonefrita proliferativă focală sau segmentară realizează un aspect mai heterogen, cu hematurie frecventă, proteinurie în toate cazurile (sindrom nefritic sau sindrom nefrotic în 10-20% din cazuri), hipertensiune arterială în 1/3 din cazuri (fie inițial, fie în evoluție) și, uneori, insuficiență renală ușoară. Frecvent evoluează spre clasa IV sau V, cu creștere bruscă a proteinuriei. Depozitele subendoteliale și subepiteliale pledează pentru un potențial evolutiv.

Glomerulonefrita proliferativă difuză se asociază cu proteinurie marcată (sindrom nefrotic), hematurie (80-90%), frecvent sediment urinar telescopat (cilindri hialini, granuloși, hematici, grăsoși, hematurie, leucociturie sterilă). Hipertensiunea este prezentă încă de la debut în 30-40% din cazuri, ca și insuficiența renală. În cel puțin 50% din cazuri, rata de filtrare glomerulară este scăzută. Uneori se realizează un aspect de glomerulonefrită rapid progresivă, în special în formele cu semilune extensive, cu hipertensiune severă și vasculită.

Glomerulonefrita membranoasă este însoțită în majoritatea cazurilor de sindrom nefrotic, cu hematurie în 50% din cazuri și o incidență mai scăzută a hipertensiunii și insuficienței renale.

În cazurile cu *afectare tubulo-interstițială*, alături de micro-proteinurie de tip tubular, se pot întâlni sindroame funcționale tubulare (Fanconi incomplet, acidoză tubulară distală, hipoadosteronism hiporeninemic asociat cu acidoză tubulară tip IV însoțit de hiperpotasemie).

PROGNOSTIC. EVOLUȚIE

Rata de mortalitate a bolnavilor cu lupus eritematos sistemic este apreciată la 10% la un an și 25-29% la 10 ani (în special prin afectare cerebrală, infecții și ateroscleroză). În cazul bolnavilor cu nefrită lupică mortalitatea este apreciată la 25% la 10 ani.

Riscul major evolutiv îl prezintă bolnavii cu glomerulonefrită proliferativă difuză, cu insuficiență renală prezentă la debut și cu hipertensiune arterială.

Evoluția nefritei lupice este însă dificil de apreciat datorită heterogenității clinice, incidenței ridicate a transformărilor histologice și variabilității mecanismelor patogenice.

Prognosticul depinde de un mare număr de factori specifici fiecărui bolnav lupic. Aprecierea evoluției și a prognosticului, cu consecințe terapeutice, necesită folosirea unor parametri clinici, demografici, de laborator și histopatologici (tabelul IV).

TABELUL IV

Factori care influențează prognosticul nefritei lupice (Pollak, Kant)

Generali:

- Vârsta
- Sex
- Educație

Aspecte clinice de afectare renală:

- Acutizare
- Durata bolii
- Prezența hipertensiunii
- Alte afectări de organ

Histologie renală:

- Indice de activitate (activitatea și severitatea bolii)
- Indice de cronicizare (scleroză, fibroză)
- Localizarea depozitelor imune.
- Tromboză capilară

Factori imunologici/patogenici:

- Tipul de complexe imune circulante
- Anticorpi anti-DNAs
- Activarea complementului
- Disfuncția sistemului reticuloendotelial
- Anticoagulant circulant
- Trombocite
- Anomalii ale fibrinolizei

Prezența depozitelor subendoteliale în cantitate mare, caracteristice nefropatiei lupice active, este asociată cu insuficiență renală progresivă; dispariția acestor depozite pledează pentru o evoluție favorabilă.

Trombii glomerulari (formați din imunoglobuline, complement și fibrină) sunt predictivi pentru dezvoltarea sclerozei glomerulare, cu afectare

cronică, ireversibilă. Trombozele glomerulare și la nivelul arteriolelor aferente sunt caracteristice leziunii glomerulare la bolnavi lupici cu anticorpi antifosfolipidici.

Aprecierea afectării tubulo-interstițiale (prin indice tubulo-interstițial) pare a avea o valoare predictivă pentru instalarea insuficienței renale. Depozitele imune tubulo-interstițiale se asociază cu creșterea progresivă a creatininei serice, ca și fibroza interstițială și atrofia tubulară. Severitatea inflamației interstițiale se corelează cu gradul de insuficiență renală, fiind un marker util pentru deteriorarea progresivă a funcției renale.

Prezența leziunilor vasculare renale (vasculopatie lupică), fără inflamație, este însoțită de valori crescute ale creatininei serice și hipertensiune, cu risc crescut de evoluție spre insuficiență renală.

TRATAMENTUL NEFROPATIEI LUPICE

Obiectivele tratamentului constau în: 1) obținerea remisiunii și menținerea acesteia prin tratament de întreținere; 2) monitorizarea activității bolii (scor SLEDAI) și a afectării renale; 3) prevenirea recăderilor; 4) tratamentul afecțiunilor asociate.

Mijloacele de tratament în LES sunt multiple. În majoritatea cazurilor se administrează corticosteroizi oral, inițial prednison 1 mg/kg/zi; ulterior dozele se scad progresiv, rămânând însă ca tratament de întreținere. Corticosteroizii se pot administra și ca puls-terapie: metil prednisolon 1 g/zi 3 zile/lună, urmat de prednison 40-60 mg/zi, până la sfârșitul unei luni.

În cazul în care nu se obține ameliorare clinică și biologică sub corticosteroizi ca monoterapie, în cazurile cu evolutivitate severă a LES (insuficiență renală, sindrom nefrotic, sindrom reno-pulmonar) sau corticodependență la doze mari, se asociază tratament imunosupresor, de primă intenție cu ciclofosamidă. Aceasta, se administrează oral 2-2,5 mg/kg/zi sau în puls-terapie 1 g/mp lunar; în insuficiența renală (RFG<50%), dozele se scad la 0,5 g/mp/lună.

Intoleranța sau ineficiența tratamentului imunosupresor cu ciclofosamidă obligă la folosirea unor alte alternative terapeutice:

- azathioprina: 2-2,5 mg/kg/zi, ca tratament de întreținere;
- metotrexat: 7,5-15 mg/săpt.;
- micofenolat mofetil: 1,5-2 g/zi per os;
- ciclosporină: 2,5-5 mg/kg/zi;
- fludarabină, în glomerulonefrita membranoasă, cicluri de 6 luni:
ciclul 1-2: 1-2,2 mg/mp/zi × 2 zile; ciclul 3-6: 20 mg/mp/zi × 3 zile.

În cazuri de excepție se poate folosi asociere de medicație imunosupresoare, ca de ex.: ciclofosamidă + azathioprină + methotrexat.

Imunoglobuline i.v. în doze mari, 400 mg/kg/zi, 5 zile pe lună, sunt utile la pacienții cu LES, care asociază determinări neurologice.

Terapia imunologică, recent introdusă, promite rezultate stabile, cu efecte secundare mai reduse. Acest tip de terapie este investigațional, și este

indicată la pacienții la care activitatea bolii nu este controlată de terapia clasică. Printre tratamentele imunologice sunt, de remarcat:

- anticorpi monoclonali anti-CD4 și anti-CD5;
- neutralizarea anticorpilor patogeni prin administrarea de peptide fixatoare specifice;
- DNA-ză recombinată;
- depleția de limfocite (imunoablație) prin chimioterapie în doză mare + transplant medular sau iradierea corporală totală.

Asociat acestor tratamente se pot indica metode fizice de epurare la pacienții cu titruri crescute de autoanticorpi, ca de ex.:

- Plasmafereză, în asociere cu corticoterapie și ciclofosfamidă.
- Imunoabsorbție pe proteina A stafilococică (fixarea anticorpilor anti DNA și antifosfolipidici).

În paralel sunt necesare **tratamente care vizează alte mecanisme fiziopatologice** implicate în LES. Intervenția asupra mediatorilor inflamației este eficientă ca terapie adjuvantă. Modificările de coagulare (+anticorpi antifosfolipidici) sunt tratate cu anticoagulante (în special heparină cu greutate moleculară mică) și antiagregante plachetare (aspirina). Sunt investigaționale medicația blocantă a complementului sau inhibitorii de leucotriene.

Tratamentul factorilor agravanți (HTA, anemie hemolitică microangiopatică, sindrom antifosfolipidic) și *al afecțiunilor asociate* (infecții intercurrente, diabet etc.) îmbunătățește prognosticul pacientului și diminuează frecvența episoadelor de activare.

Tratamentul nefropatiei lupice se face în funcție de forma de activitate. Durata tratamentului corticosteroid, cel mai larg recomandat, se întinde de la minim 6 luni (cazuri ușoare, de excepție), până la 2-3 ani, sau mai mult.

Formele ușoare (glomerulită) și *medii* (sindrom nefritic fără sau cu retenție azotată redusă) necesită corticoterapie orală cu o doză de atac de 1 mg/kg/zi, care se scade lent, progresiv, spre o doză de întreținere de 15-20 mg/zi după remisiunea clinică și de laborator. În formele medii se poate asocia terapie imunosupresoare orală (ciclofosfamidă 2-2,5 mg/kg/zi) sub control hematologic.

În *formele severe*, cu alură progresivă, sau în formele rezistente la corticoterapia orală, se administrează metilprednisolon în puls (1 g i.v./zi, 3 zile/lună, urmat de prednison 40-60 mg/zi până la începutul ciclului următor), care eventual poate fi repetat. Ciclofosfamidă poate fi asociată metilprednisolonului, administrată în puls (1 g i.v./mp/lună), cu ajustarea dozelor în funcție de asocierea insuficienței renale. În insuficiența renală moderată (clearance al creatininei >50 ml/min) nu este necesar reducerea dozei, pe când reducerea clearance-ului între 50-10 ml/min impune o doză de ciclofosfamidă micșorată la 75%, iar pentru un clearance <10 ml/min, o reducere a dozei la 50% (0,5 g/mp/lună). Ciclofosfamidă per os este medicația de elecție pentru tratamentul de întreținere (1,5-2 mg/kg/zi) asociată corticoterapiei. În cazul intoleranței la ciclofosfamidă, se poate recurge la înlocuirea cu azatioprină (2-2,5 mg/kg/zi, per os), sau la metotrexat, ciclosporină, sau în cazuri mai severe asocieri de imunosupresoare.

O soluție pentru *cazurile de rezistență* ar fi reprezentată de Micofenolat mofetil (0,5-2 g/zi per os) sau alte imunosupresoare, (fludara-bină, mizoribină).

Plasmafereza, asociată corticoterapiei și imunosupresoarelor poate fi utilă.

În cazurile refractare se poate recurge la administrarea de imunoglobuline i.v. în doză mare (400 mg/kg/zi - 5 zile/lună) sau alte terapii aflate încă în studiu (anti-CD4, anticitokine etc.).

Este necesară tratarea concomitentă a factorilor agravanți (HTA, anemie hemolitică microangiopatică, sindrom antifosfolipidic).

Insuficiența renală cronică severă necesită hemodializă, eventual urmată de transplant renal.

SCLERODERMIA

Sclerodermia sau scleroza sistemică este o boală multisistemică, de etiologie necunoscută, caracterizată prin fibroză difuză, cu acumulare de matrice extracelulară (în special collagen), asociată cu leziuni vasculare proliferative și obstructive în piele, articulații, mușchi și viscere (plămân, inimă, rinichi, tract gastrointestinal).

Epidemiologie. Incidența bolii este estimată la 0,6-19 cazuri noi apărute anual la 1 milion de locuitori. Boala apare tipic între 30-50 ani, cu predominanța sexului feminin (raport 3:1 față de sexul masculin, până la 7:1 la tineri). Intervenția factorilor genetici este susținută de asocierea autoanticorpilor specifici cu antigene HLA de clasă II și manifestări clinice caracteristice. Anticorpii anticentromer sunt asociați cu alela HLA-DQB1*05, anticorpii anti-DNA topoizomerază I cu HLA-DQB1*0301, anticorpii anti-fibrilarină sunt asociați cu DRB1*1302, DQB1*0604 la bolnavii cu afectare cutanată difuză, cardiacă, renală și fibroză pulmonară.

Patogenie. Evenimentul inițial este activarea celulelor T reactive față de diferite componente proteice intracelulare, activare inițiată de un epitop "decriptat" evidențiat în urma leziunilor ischemice, de reperfuzie sau toxice. Predominanța unei anumite subpopulații de celule T (CD8+ sau CD4) la nivelul organelor interne și al pielii este un proces selectiv influențat de prezența antigenică.

Celulele inflamatorii nespecifice activate de limfocitele T prin mediatori solubili determină activare fibroblastică și endotelială, contribuind la creșterea producției matricei extracelulare, la fibroză și leziuni vasculare, prin nivelul crescut al factorilor de creștere (TGF- β -transforming growth factor- β , CTGF *connective tissue growth factor*, PDGF *platelet derived growth factor*).

Activarea celulelor endoteliale de către anticorpii anti-celulă endotelială (prezenți la 19-40% din cazurile de sclerodermie) este urmată de:

- eliberarea crescută de citokine proinflamatorii (IL-1, IL-6), chemokine (MCP-1), molecule de adeziune (VCAM-1, ICAM-1, E-selectină, P-selectină);
- eliberarea de factori procoagulanți (factor tisular, factor von Willebrand), care predispun la tromboză în microcirculația renală;
- inducerea apoptozei celulelor endoteliale.

Disfuncția endotelială, dezechilibrul dintre sinteza PG2 și TxA2 contribuie la o stare procoagulantă și vasospasm; vasospasmul este exacerbă de sinteza crescută de endotelină-1 (ET-1), substanță intens vasoconstrictoare.

În producerea fibrozei un rol important îl joacă dezechilibrul între metaloproteinaze și inhibitorii acestora.

În linii generale există similitudini între sclerodermie și boala de respingere a grefei, ambele fiind caracterizate prin infiltrare limfocitară tisulară, nivel crescut de citokine inflamatorii și fibroză.

Clasificare. Bolnavii cu sclerodermie pot fi clasificați în funcție de: a) gradul și extensia afectării cutanate (proximal de articulațiile metacarpofalangiene); b) existența semnelor de ischemie digitală și c) prezența fibrozei pulmonare (criterii *American Rheumatism Association*). Prin particularitățile de evoluție se individualizează mai multe tipuri clinice:

- *Sclerodermie difuză*: modificări cutanate prezente la nivelul trunchiului, feței, extremităților distale și proximale.

- *Sclerodermie limitată*: modificări cutanate limitate la zonele distale față de articulațiile coartelor și genunchilor, asociate cu modificări la nivelul feței și gâtului.

Leziunile limitate apar ca zone circumscrise - morfeea, sau zone liniare. Este asociată frecvent cu sindromul CREST (calcificare subcutanată, sindrom Raynaud, tulburări de motilitate esofagiană, sclerodactilie, telangiectazii).

- *Sclerodermie sine scleroderma*: afectare cutanată minimă sau absentă în prezența modificărilor sistemice și imunologice caracteristice.

- *Sindrom "overlap"*: caractere clinice sau imunologice de sclerodermie asociate cu alte afecțiuni autoimune (LES, artrită reumatoidă, polimiozită).

- *Colagenoză nediferențiată*: prezența fenomenului Raynaud asociat cu caractere clinice și/sau imunologice caracteristice pentru sclerodermie.

Pentru diagnostic sunt utilizate criteriile clinice și imunologice (anticorpi specifici) (tabelul V).

TABELUL V

Criterii de diagnostic în sclerodermie

- Fenomen Raynaud
- Tumefiere digitală
- Frecături tendinoase
- Artralгии
- Scăderea forței musculare proximale
- Calcinoză
- Telangiectazii
- Tulburări de motilitate esofagiană și afectare intestinală
- Boală pulmonară interstițială (± hipertensiune pulmonară)
- Cardiomiopatie
- Crize renale
- Sindrom sicca
- Autoanticorpi: antinucleari, anticentromer, anticentrozomi, antitopoizomeraza (Scl-70), anti-ARN-polimeraza I, III.

Afectarea renală în sclerodermie apare cu o frecvență variabilă (10-15% din cazuri), în funcție de criteriile clinice și patologice folosite pentru diagnostic. Cea mai importantă manifestare clinică este criza renală sclerodermică acută, la polul opus situându-se forma de nefropatie cronică, lent progresivă.

1. **Criza renală sclerodermică acută** (CRS) este un sindrom clinic distinct, specific sclerodermiei. Apare în 10% din cazuri (5-15%), în special în primii 4 ani de evoluție (80% din cazurile CRS).

Aspecte clinice. Debutul este acut, mai frecvent iarna, interesând în special bolnavii cu forma difuză de boală. Simptomele clinice se datoresc HTA maligne și constau în cefalee intensă, tulburări de vedere, semne de insuficiență cardiacă (dispnee, insuficiență ventriculară stângă rapid progresivă), semne neurologice (stare confuzională, convulsii) și apariția rapidă a oliguriei. Deși HTA nu are specificitate absolută, este caracteristică CRS, în special când este recentă și are alură rapid progresivă. HTA este frecvent asociată cu modificări ale fundului de ochi (hemoragii, exsudate, edem papilar) și cu creșteri ale reninei plasmatice.

Mult mai rar (11% din cazurile CRS), în special la bolnavi cu anemie hemolitică microangiopatică și care au avut corticoterapie de mai lungă durată apare CRS cu valori normale ale TA asociată cu insuficiență renală progresivă. Prognosticul acestei forme pare a fi mai sever.

Debutul acut al CRS, cu evoluție rapidă spre insuficiență renală, indică intervenția unor factori precipitanți ai vasoconstricției renale și care pot fi adesea identificați: expunere la frig, scăderea bruscă a debitului cardiac, infecții, reducerea circulației renale secundară administrării antiinflamatoarelor nesteroidiene, alte cauze de hipotensiune arterială. Factorii vasoconstrictori au efecte intense, întrucât pacienții sclerodermici au o reactivitate α_2 adrenergică crescută la nivelul musculaturii netede. Astfel, un fenomen Raynaud-like localizat în rinichi poate apărea brusc la frig determinând ischemie corticală, urmată de producere excesivă de renină și angiotensină II, care perpetuează vasoconstricția și apariția hipertensiunii arteriale urmată de accentuarea ischemiei renale și azotemiei.

2. **Afectarea renală cronică** se produce în evoluția îndelungată a formelor difuze de sclerodermie sau la pacienții cu crize renale sclerodermice tratate eficient. Ea este prezentă histologic la majoritatea bolnavilor cu sclerodermie decedați. La pacienții cu sindrom "overlap" (LES cu sclerodermie) leziunile renale de tip glomerulo-nefritic sunt mai frecvente. În majoritatea cazurilor, afectarea renală cronică nu evoluează cu modificări importante ale funcției renale.

În unele cazuri de scleroză sistemică, afectarea renală poate fi datorată tratamentului cu D-penicilamină sau antiinflamatoare nesteroidiene.

Explorările de laborator sunt sugestive de sclerodermie și boală renală.

a) *Modificări hematologice.* Anemia hemolitică microangiopatică este prezentă uneori în CRS și poate contribui la progresia rapidă a insufi-

cienței renale. Trombocitopenia este produsă, ca și anemia hemolitică microangiopatică, prin distrucție mecanică la nivelul leziunilor obstructive din microcirculația renală, generate de afectarea endotelială ca și de coagularea intravasculară localizată exacerbată.

b) *Examenul de urină* arată constant proteinurie, dar aceasta este nespecifică, putând fi prezentă și înaintea apariției CRS. Proteinuria poate crește moderat, dar rămâne sub 2 g/24 ore și este însoțită de microhematurie și, uneori, de cilindri granulari.

c) *Retenția azotată*: este prezentă și valorile creatininei serice cresc cu o rată de 1-2 mg/dl/zi.

d) *Testele imunologice* evidențiază, mai frecvent la pacienții cu afectare renală, anticorpi anticentromer și anti-ARN-polimerază III.

e) *Explorarea sistemului renină-angiotensină* evidențiază o creștere marcată a reninei plasmatice (valori de peste 10 ori normalul), însoțită de creșterea angiotensinei II; acestea sunt un marker al debutului deteriorării renale în CRS acută.

Anatomie patologică. a) **Afectarea renală acută.** *Macroscopic* rinichii sunt de aspect normal sau de dimensiuni ușor crescute și foarte rar au dimensiuni reduse. Regiunea subcapsulară prezintă frecvent hemoragii sau zone palide (gri-gălbui), care corespund pe secțiune microinfarctelor. În formele fulminante se poate observa un aspect de necroză corticală renală (similar celui din sindromul hemolitic-uremic).

Microscopic domină leziunile vasculare caracteristice sclerodermiei, localizate în arterele interlobulare și arcuate din corticală (cu diametrul între 150-500 μ). Modificarea precoce este reprezentată de edemul intimal, urmată de proliferare intimală intensă și depozite de substanță mucoidă compusă din glicoproteine și mucopolizaharide acide (acid hialuronic) și neutre. Uneori, aceste depozite separă endoteliul de lamina elastică internă. În intimă se pot evidenția depozite de fibrină, determinând îngroșarea marcată a acesteia. Unele dintre celulele care participă la îngroșarea intimală au caractere ultrastructurale de celule musculare netede (miointimale), posibil migrate din medie prin fante din lamina elastică internă. Aceste celule, care nu se găsesc în arterele normale, pot produce fibre de colagen și țesut elastic.

În cazurile cu anemie hemolitică microangiopatică sunt prezenți trombi granulari eozinofili, ca și hematii fragmentate. Caracteristic, în aceste leziuni nu se găsește infiltrat inflamator asociat.

Îngustarea lumenului vascular determină ischemie și atrofie tisulară, iar tromboza duce la necroză și infarcte hemoragice ale glomerulilor și tubilor. Fibroza adventicială și periadventicială, caracteristice sclerodermiei se observă rareori în HTA malignă de alte cauze.

La nivel glomerular, ansele capilare prezintă membrana bazală îngroșată, uneori cu aspect de dublu contur (aspect de "wire loops", dar fără depozite subendoteliale caracteristice LES). Uneori apar trombi intraluminali de fibrină sau necroză fibrinoidă. Hiperplazia aparatului juxtaglomerular nu

este caracteristică sclerodermiei și apare în cazurile cu leziuni ocluzive arteriale și arteriolare severe care însoțesc hiperreninemia caracteristică CRS.

Tubii renali sunt afectați secundar reducerii severe a circulației arteriale, cu celule epiteliale turtite sau cu degenerescență hialină, urmate de atrofie (în special tubii proximali). În zonele de infarct tubii sunt necrotici.

Interstițiul prezintă modificări minime (fibroză, infiltrate inflamatorii limfoplasmocitare focale), datorit instalării rapide a procesului patologic.

Imunofluorescența evidențiază depozite de imunoglobuline (în special IgM), componente ale complementului (C1q, C3, C4) și fibrinogen, în special în intima îngroșată a arteriolelor și a arterelor interlobulare.

Corelarea afectării renale de tipul CRS cu activitatea fibroblastică crescută este argumentată de progresia rapidă a indurației tegumentare care precede debutul CRS, în special în formele difuze de sclerodermie.

b) Afectarea renală cronică. În cazurile cu criză renală sclerodermică tratate eficient, după normalizarea creatininemiei, proliferarea celulară în arterele interlobulare și arcuate diminuează. Afectarea renovasculară cronică constă în proliferare subintimală cu îngustarea lumenului, în special în arterele de calibru mic și mijlociu, reduplicarea fibrelor elastice, atrofie tubulară, fibroză interstițială și dispariția glomerulilor.

Evoluție. Criza sclerodermică renală reprezintă o urgență medicală. Factorii de risc pentru CRS includ afectarea cutanată difuză, anemia nou apărută, prezența anticorpilor anti-RNA polimerază III. Anticorpii anti-celulă endotelială, direct legați de lezarea vasculară, ar putea identifica un subgrup de bolnavi cu risc crescut pentru apariția crizelor vasculare, putând fi considerați ca factor predictor al puseului.

Evoluția este severă în special la pacienții se sex masculin, cu debut la o vârstă mai mare și cu o creatininemie la debut de peste 3 mg/dl. Afectarea renală poate fi favorizată de factori iatrogeni (doze mari de corticosteroizi, ciclosporină chiar în doze mici, D-penicilamină).

Tratament. CRS acută impune internarea imediată cu monitorizare continuă clinică și de laborator (hemogramă, teste de retenție azotată, teste de coagulare, inclusiv producții de degradare ai fibrinei). Se pot administra inhibitori de enzimă de conversie (captopril, enalapril, quinapril), antagoniști de receptori ai angiotensinei II (losartan, valsartan), blocați ai canalelor de calciu, doxazosin, pentru reducerea semnificativă a valorilor tensiunii arteriale sistolice și diastolice în primele 48 de ore și menținerea ulterioară a TA diastolice la 80-90 mmHg. Doza inițială de captopril este de 12,5 mg cu o creștere de 12,5-25 mg la interval de 6-8 ore, la o doză totală zilnică utilă de 150 mg/zi; rareori sunt necesare doze de până la 300 mg/zi.

În prezența retenției azotate tratamentul poate agrava funcția renală în continuare, deși tratamentul cu IEC este considerat renoprotector, necesitând dializă. În cazurile unei HTA rezistente se pot asocia blocați de canale de calciu, doxazosin. Administrarea de derivați de prostaciclina (Iloprost) în perfuzie i.v. poate fi utilă în tratarea leziunilor microvasculare.

Insuficiența renală necesită în cazurile severe hemodializă temporară sau continuă, în vederea transplantului renal. Dializa peritoneală este similară ca eficiență hemodializei. După criza renală, scleroza cutanată se ameliorează frecvent, în special la bolnavii dializați (posibil datorită eliminării sau inactivării unor mediatori circulanți).

Afectarea renală asociată crizei renale acute este frecvent reversibilă, ameliorarea progresivă durând până la 2 ani și permițând dializă discontinuă. Decizia de transplant renal trebuie luată după această perioadă.

Steroiizii, imunosupresoarele și plasmafereza nu sunt eficiente și pot agrava CRS.

ARTRITA REUMATOIDĂ

Artrita reumatoidă (AR) este o boală inflamatorie cronică, de etiologie neprecizată, caracterizată prin sinovită proliferativă, cu sindrom reumatoid simetric și manifestări extraarticulare în 35% din cazuri (serozită, noduli reumatoizi, vasculită, afectare pulmonară, cardiacă).

Epidemiologie. AR are o arie largă de răspândire cu o incidență de 0,1-0,2/1 000 la bărbați și de 0,2-0,4/1 000 la femei.

Aspectele clinice cuprind manifestări sistemice (stare febrilă, scădere ponderală, astenie fizică), poliartrită simetrică, vasculită reumatoidă, afectare pulmonară (fibroză interstițială, pleurezie, bronșiolită obliterantă, afectare pulmonară nodulară), afectare cardiacă (pericardită, miocardită, leziuni coronariene), afectare neurologică (neuropatii de compresie, accidente vasculare cerebrale, encefalopatie, polineuropatii), afectare oculară.

În diagnostic sunt utilizate criteriile clinice și paraclinice (tabelul VI).

TABELUL VI

Criteriile de diagnostic ARA (1987) ale artritei reumatoide

1. Redoare matinală: redoare matinală articulară și periarticulară care durează peste o oră, până la ameliorarea maximă.
2. Artrita la nivelul a cel puțin 3 articulații: tumefiere articulară ± prezența de lichid sinovial constat de medic, prezent de minim 3 săptămâni.
3. Artrita articulațiilor mici ale mâinii și articulației radiocarpene de peste 6 săptămâni.
4. Artrita simetrică: afectarea simultană a zonelor articulare similare de ambele părți ale corpului.
5. Noduli reumatoizi.
6. Factor reumatoid detectat printr-o metodă standardizată.
7. Modificări radiologice: eroziuni sau demineralizări osoase la nivelul articulațiilor afectate sau imediat periarticular.

Pentru diagnosticul pozitiv sunt necesare minimum 4 criterii: pacienții care îndeplinesc 2 criterii sunt reevaluați în timp.

Afectarea renală este relativ rară în poliartrita reumatoidă și este determinată fie de boala însăși, fie de agenții terapeutici.

TABELUL VII

Afectarea renală în artrita reumatoidă

Afectare renală indusă de AR	Afectare renală iatrogenă
1. Amiloidoză	1. Antiinflamatoare nesteroidiene
2. Leziuni glomerulare	2. Analgezice
3. Leziuni vasculare	3. Săruri de aur
4. Leziuni tubulo-interstițiale	4. D-penicilamină
	5. Ciclosporină
	6. Metotrexat

I. **Afectarea renală determinată de artrita reumatoidă** poate îmbrăca mai multe aspecte anatomo-clinice:

a) *Amiloidoza*. Artrita reumatoidă este una din bolile inflamatorii cronice care determină amiloidoză secundară. Depunerea de amiloid este difuză (rinichi, inimă, ficat, splină, intestin, piele). Manifestarea inițială a amiloidozei este proteinuria, frecvent de domeniul sindromului nefrotic. Deși mai frecventă necropsic (10-20% din cazuri), amiloidoza renală clinic semnificativă apare la 3-10% din cazurile de AR, în special la cei cu durată lungă a bolii, titru crescut de factori reumatoizi și cu distrucție articulară importantă. Bolnavii cu AR activă prezintă valori crescute de SAAP (serum amiloid-A proteine), stimulate de producerea crescută de citokine asociată inflamației. Amiloidoza renală evoluează spre insuficiență renală progresivă, rezistentă la dializă, cu reparația depozitelor de amiloid în transplantul renal.

b) *Leziunile glomerulare* sunt rare în AR și au evoluție relativ benignă. Principalele forme de glomerulonefrită întâlnite în AR sunt:

- Glomerulonefrita proliferativă mezangială este relativ benignă, cu proteinurie redusă și microhematurie. Prin imunofluorescențe se evidențiază depozite mezangiale, în special de IgA și IgM. Depozitele IgM sunt asociate cu modificări urinare.

- Glomerulonefrita membranoasă (în absența crizoterapiei sau a tratamentului cu D-penicilamină) este de asemenea rară. Modificările urinare constau în microhematurie și proteinurie, adesea de nivel nefrotic.

- Glomerulonefrita necrotică este rar întâlnită, izolată sau în asociere cu vasculita reumatoidă. Modificările anatomopatologice renale sunt reprezentate de necroze focale și segmentare, cu depozite rare și inconstante de imunoglobuline și complement.

c) *Leziunile vasculare*. Vasculita reumatoidă din formele floride imunologic (polineuropatie, episclerită, pericardită, HTA) poate fi însoțită de proteinurie redusă. Există o frecvență crescută a alelelor HLA-DRB1 (în special homozigoții B1*0401). Determinarea microalbuminuriei poate constitui un marker de activitate a bolii. În cazuri rare, în cadrul AR, apare un sindrom clinic asemănător PAN cu afectarea vaselor renale (anevrisme intrarenale), cu evoluție spre insuficiență renală rapid progresivă.

d) *Leziunile tubulo-interstițiale* sunt frecvente în AR. Cauza principală a acestor leziuni este sindromul Sjögren secundar AR (keratocon-

junctivita sicca apare în 10-35% din cazuri). O altă cauză este reprezentată de administrarea antiinflamatoarelor nesteroidiene (în special fenoprofen). Boala Still a adultului poate prezenta leziuni tubulo-interstițiale de tip granulomatos.

II. **Afectarea renală iatrogenă** este uneori mai frecventă decât determinările renale propriu-zise ale AR.

a) *Antiinflamatoarele nesteroidiene* (AINS), inhibitorii neselectivi de ciclooxigenază (COX-1 și COX-2) pot determina nefrită interstițială sau, prin inhibarea sintezei prostaglandinelor renale, produc reducerea circulației sanguine glomerulare și retenție azotată. Aceste modificări sunt reversibile după întreruperea terapiei.

TABELUL VIII

Efectele renale reversibile ale AINS

-
- Scăderea filtrării glomerulare
 - Vasoconstricție renală
 - Nefrită interstițială acută - proteinurie de tip sindrom nefrotic
 - Hiperkaliemie
 - Reabsorbție crescută de sodiu
 - Reducerea acțiunii diureticelor
 - Reducerea acțiunii medicamentelor antihipertensive
-

Inhibitorii COX-2 selectivi (meloxicam, nimesulid, celebrex) sunt mai puțin nefrotocici, ca și sulindacul - datorită profilului său metabolic (convertit în disulfid activ după absorbție și dezactivat în cortexul renal).

Bolnavii în vârstă, hipovolemici, cu afectare cardiacă sau hepatică au risc crescut de toxicitate renală indusă de AINS. Nefrita interstițială acută cu proteinurie marcată este produsă (posibil prin mecanism imunologic) de derivații de acid propionic (fenoprofen și naproxen). Deși s-au semnalat cazuri de toxicitate semnificativă prin interacțiunea AINS cu doze mari de metotrexat, AINS nu par să interfereze cu metotrexatul administrat săptămânal în dozele uzuale (7,5-15 mg/săptămână) folosite în AR.

2) *Nefropatia analgezică*: este caracterizată prin nefrita interstițială asociată cu necroză papilară. Acest tip de leziune a fost descris în asociere cu fenacetina, dar și cu AINS.

3) *Leziunile renale induse de sărurile de aur*. Nefropatia secundară crizoterapiei parenterale sau orale este asociată de obicei altor efecte adverse ale medicației (rash, stomatită, supresie medulară).

Proteinuria, ca semn major al toxicității renale indusă de aur, apare la 3-25% din cazurile de AR tratate parenteral. Hematuria microscopică poate fi rar izolată sau asociată proteinuriei. Sindromul nefrotic apare la 1/3 dintre bolnavii cu proteinurie indusă de aur. Proteinuria se produce - de obicei - la 4-6 luni de la inițierea crizoterapiei (la o doză totală de 1 000-1 500 mg). Severitatea proteinuriei nu este proporțională cu doza de aur administrată și frecvența ei este asemănătoare la cele două tipuri de adminis-

trare (p.o. sau i.m.). Proteinuria se reduce progresiv până la dispariție după întreruperea crizoterapiei.

4) *Leziunile renale determinate de D-penicilamină* sunt asemănătoare nefropatiei induse de aur. Manifestările clinice inițiale sunt fie hematuria, fie proteinuria, apărând la 5-30% dintre pacienții tratați. Sindromul nefrotic se instalează în 1/3-2/3 din cazurile care prezintă proteinurie. Debutul proteinuriei se produce în primele 12 luni de terapie (are o medie de 8 luni), indiferent de doză (mai frecvent la peste 625 mg/zi). Proteinuria se micșorează progresiv după sistarea tratamentului. Uneori aspectul clinic este de glomerulonefrită rapid progresivă similară sindromului Goodpasture, necesitând, relativ urgent, corticoterapie cu imunosupresie asociată.

Riscul de toxicitate renală este legat de capacitatea scăzută de sulfoxidare, sau prezența haplotipului HLA-B8/DR3.

Rareori, D-penicilamina poate determina LES iatrogen (cu afectare renală).

5) *Ciclosporina*. Nefrotoxicitatea la ciclosporină apare în 30-70% din cazuri și este consecința vasoconstricției (cu scăderea ratei de filtrare glomerulare, retenție azotată, hipertensiune și hiperkaliemie) și a apariției, mai tardiv, a unei arteriopatii cu nefrită interstițială.

Severitatea și frecvența nefrotoxicității sunt corelate cu doza (valori serice peste 200 ng/ml). Disfuncția renală apare la 2-3 săptămâni după începerea tratamentului, cu normalizare în 12 săptămâni după sistarea medicamentului. Dozajul ciclosporinei trebuie diminuat când concentrația serică depășește 150 ng/ml. Nefrotoxicitatea este exacerbată de administrarea concomitentă a AINS.

6) *Metotrexatul* în doze mici "reumatologice" determină rareori toxicitate renală, reversibilă (cu reducerea funcției renale).

Anatomie patologică. a) **Afectare indusă de AR.** În amiloidoză se evidențiază intrarenal depozite de amiloid, asociate cu alte zone de depozit tisular.

Glomerulonefrita mezangială prezintă la imunofluorescență depozite mezangiale, în special de IgA și IgM. Depozitele IgM sunt asociate cu modificări urinare.

Glomerulonefrita membranoasă se caracterizează la microscopie optică prin îngroșarea membranei bazale glomerulare și creșterea matricei mezangiale, cu depozite dense subepiteliale și exces de matrice mezangială la microscopia electronică. Imunofluorescența arată depozite de complement și IgG în membrana bazală glomerulară și în mezangiu.

În *glomerulonefrita necrotică* modificările anatomopatologice sunt reprezentate de necroze focale și segmentare, cu depozite rare și inconstante de imunoglobuline și complement.

Leziunile vasculare sunt asemănătoare celor din PAN cu afectarea vaselor renale (anevrisme intrarenale) și evoluție spre insuficiență renală rapid progresivă.

Leziunile tubulo-interstițiale sunt frecvent de tip granulomatos.

b) Afectare renală indusă de tratamentul artritei reumatoide.

Leziunea renală caracteristică asociată tratamentului cu săruri de aur este *glomerulonefrita membranoasă*, cu îngroșarea membranei bazale glomerulare, prin depozite subepiteliale. Glomerulonefrita este indusă prin complexe imune, în care aurul servește drept haptentă, la pacienți cu predispoziție genetică (haplotip HLA-B8/DR3). Riscul relativ de proteinurie în cursul crizoterapiei este de 32 ori mai mare la pacienții cu antigen DR3, cu formare de complexe imune care sunt epurate deficitar.

D-penicilamina determină histologic leziuni predominant de glomerulonefrită membranoasă, rareori glomerulonefrită cu leziuni minime, mezangială proliferativă, sau cu semilune.

Ciclosporina, AINS, analgezicele se însoțesc de apariția leziunilor tip *nefrită interstițială*.

Afectarea renală în artrita reumatoidă juvenilă (ARJ). Proteinuria pasageră poate apărea în 42% din cazuri, proteinuria persistentă este observată mult mai rar (2,4%) și în asociere cu hematurie în 23% din cazuri.

Leziunile renale glomerulare sunt de tip mezangial, interstițial sau glomerulonefrită cu leziuni minime; glomerulonefrita membranoasă este mult mai rară.

Amiloidoza renală apare în 4% din cazuri, cu variații geografice. Administrarea de clorambucil poate determina scăderea semnificativă a afecțării renale, cu ameliorarea prognosticului.

Bolnavii cu ARJ pot prezenta hipercalciurie (probabil datorită imobilizării și demineralizării), cu risc de a dezvolta urolitiază.

Evoluția pacienților este dată de evoluția procesului reumatismal, artrita reumatoidă fiind caracterizată de o evoluție cronică, cu perioade de activitate și remisiuni. Rar pacienții cu artrită reumatoidă dezvoltă forme severe de insuficiență renală.

Tratamentul leziunilor renale asociate artritei reumatoide constă în întreruperea medicației antireumatice care determină complicații renale, tratament corticosteroid, asocierea de melfalan (doze de 4 mg/zi) în cazul prezenței amiloidozei. În cazurile cu insuficiență renală severă se indică dializa.

SINDROMUL SJÖGREN

Sindromul Sjögren este o boală cronică, determinată de infiltrarea cu limfocite a diferitelor organe (plămân, tract gastrointestinal, ficat, pancreas, sistem nervos central, rinichi) și în special a glandelor exocrine.

Sindromul Sjögren (SS) este diagnosticat atunci când complexul clinico-histologic există izolat și sunt prezente minimum 4 criterii (tabelul IX).

TABELUL IX

Criterii de diagnostic ale sindromului Sjögren (European Community Study Group, 1993)

1. Simptome oculare (xeroftalmie)
2. Simptome orale (xerostomie)
3. Keratoconjunctivitis sicca
4. Sialoadenită focală în biopsia glandelor salivare minore
5. Evidențierea (instrumentală) afectării glandelor salivare
6. Prezența autoanticorpilor anti-Ro (SS-A), anti-La (SS-B)

Sindromul Sjögren secundar este asociat altor boli autoimune (LES, AR, sclerodermie, boală mixtă de țesut conjunctiv, miozite, vasculite, ciroză biliară primitivă, hepatită cronică activă, crioglobulinemii mixte). Diagnosticul necesită asocierea criteriilor 1 și 2 cu cel puțin unul din criteriile 3-5. Sindromul Sjögren apare mai frecvent la femei între 40-60 ani.

Modificările renale din SS primar sunt rezultatul infiltrării limfocitare a parenchimului renal sau a depunerii de complexe imune în glomeruli. În SS secundar predomină modificările renale determinate de boala de bază (LES, sclerodermie).

TABELUL X

Modificările renale în sindromul Sjögren

- I. *Boală tubulo-interstițială:*
 1. hipostenurie
 2. acidoză tubulară renală
 3. sindrom Fanconi
 4. nefrită interstițială
- II. *Glomerulonefrită*
- III. *Cistită interstițială*

I. *Afectarea tubulo-interstițială* determină disfuncție renală subclinică în 35% din cazuri. Manifestările clinice pot fi variate:

- Hipostenuria poate fi izolată sau asociată cu alte anomalii tubulare (acidoză tubulară, aminoacidurie). Se manifestă ca diabet insipid renal pitresin-rezistent sau ca scădere a capacității de concentrare a urinei. Diabetul insipid renal poate precede apariția sindromului sicca.

- Acidoză tubulară renală de tip 1 (distal) apare la 20-25% dintre bolnavii cu SS; tipul 2 (proximal) apare mai rar. Acidoza tubulară este frecvent latentă (evidențiată prin încărcare acidă cu NH₄Cl) și însoțită sau nu de defect al capacității de concentrare a urinei (afectare tubulară la multiple sedii funcționale și anatomice). Funcția tubulară anormală este consecința, în special, a infiltrării limfocitare a interstițiului renal și, mai puțin, a hiper-gama-globulinemiei care poate contribui la disfuncția tubulară.

Acidoza tubulară distală cu hipokaliemie și hipercloremie, deși silențioasă, poate determina formarea de calculi renali, nefrocalcinoză, com-

promiterea funcției renale. Acești bolnavi pot prezenta colici renale repetate și/sau astenie musculară.

- Sindromul Fanconi (aminoacidurie, uricozurie și fosfaturie) este mai rar întâlnit, în asociere cu acidoza tubulară proximală. Reabsorbția tubulară proximală de fosfat poate fi mult scăzută, dar manifestă clinic.

- Nefrita interstițială. Infiltrarea limfocitară a interstițiului este frecventă în SS, în schimb nefrita interstițială severă este rară. Se manifestă prin proteinurie, hematurie, insuficiență renală. Nefrita interstițială severă constituie indicație de corticoterapie (uneori puls-terapie cu metilprednisolon), cu eventuală hemodializă.

În general manifestările tubulo-interstițiale sunt controlate de tratamentul sindromului Sjögren.

II. *Glomerulonefrita* este o manifestare rară în SS primar, fiind de tip membranos sau membrano-proliferativ. Bolnavii prezintă proteinurie importantă (sindrom nefrotic), sediment renal activ (hematurie, cilindri hematici), uneori insuficiență renală, hipocomplementemie, crioglobulinemie. Datorită rarității glomerulonefritei în SS primar, prezența glomerulonefritei la un bolnav cu SS trebuie să ridice suspiciunea asocierii unei alte boli de collagen (de exemplu LES). Prezența afectării glomerulare impune corticoterapie (uneori metilprednisolon în puls), asociată cu imunosupresoare (ciclofosamidă oral sau în puls).

III. *Cistita interstițială* poate fi asociată SS. Este o boală nebacteriană a vezicii urinare, manifestată prin micțiuni frecvente, nicturie, durere suprapubiană sau perineală.

Anatomie patologică. Nefrita interstițială se caracterizează prin prezența unui infiltrat limfocitar interstițial (discret sau moderat) însoțit de atrofie tubulară și fibroză interstițială. Imunofluorescența relevă prezența de limfocite T CD4+ și limfocite B cu pattern asemănător celor din glandele exocrine, dar diferit de majoritatea nefritelor interstițiale în care predomină limfocitele T CD8+ citotoxice. Infiltratul limfocitar interstițial renal poate fi destul de frecvent în SS.

Glomerulonefrita de tip membranos sau membranoproliferativ este mediată prin complexe imune. Biopsia renală evidențiază la imunofluorescență depozite de IgG, IgM și C3.

În cazul cistitei, biopsia evidențiază leziuni inflamatorii la nivelul mucoasei și submucoasei, cu limfocite și mastocite.

Tratament. Leziunile renale din SS sunt controlate de tratamentul afecțiunii de bază. Unele cazuri necesită corticoterapie, asociată cu imunosupresie (ciclofosamidă), hemodializă.

POLIMIOZITA ȘI DERMATOMIOZITA

Miopatiile inflamatorii (MI) se caracterizează prin astenie musculară proximală simetrică, modificări EMG tipice (tip miopatic), valori cres-

cute ale enzimelor și mioliză (în special CPK), biopsie musculară sugestivă (necroza fibrelor musculare de tip I și II, degenerare și regenerare a fibrelor, fagocitoză, infiltrat inflamator interstițial sau perivascular) și leziuni cutanate tipice în dermatomiozită.

Afecțiunea are o incidență scăzută, fiind întâlnită preponderent la femei.

În etiologia miopatiilor inflamatorii sunt incriminate infecții bacteriene, parazitare, virale, administrarea vaccinurilor, unele medicamente.

Patogenia este autoimună, în condițiile prezenței unor factori genetici predispozanți; autoimunitatea este probată de evidențierea miocitotoxicității mediate de limfocitele T, sau de microangiopatia complement mediată.

Există mai multe forme anatomoclinice de polimiozită-dermatomiozită (tabelul XI).

TABELUL XI

Clasificarea formelor de polimiozită-dermatomiozită

Tip I	Polimiozita idiopatică a adultului
Tip II	Dermatomiozita adultului
Tip III	Polimiozita - dermatomiozita asociată neoplaziilor
Tip IV	Dermatomiozita copilului
Tip V	Polimiozita-dermatomiozita asociată bolilor de colagen (<i>overlap syndrome</i>).

Afectarea renală este rară în miopatiile inflamatoare, fiind sugerată de prezența proteinuriei (rar sindrom nefrotic) și a modificărilor sedimentului urinar. Glomerulonefrita este de tip proliferativ mezangial și focal, cu depozite de imunoglobuline și C3, posibil mediată prin complexe imune. Prezența, rară, a glomerulonefritei membranoase în MI poate fi consecința asocierii cu neoplazii (tip III în 10% din cazuri). În cazurile cu polimiozită de tip V (*overlap syndrome*), poate fi prezentă afectarea renală tipică LES sau sclerodermiei. MI acute fulminante se pot complica cu insuficiență renală acută mioglobinurică (cilindri mioglobinici în tubi, cu aspect glomerular normal), necesitând corticoterapie și dializă.

Dermatomiozita copilului (tip IV), frecvent asociată cu vasculită, este însoțită uneori de proteinurie; aceasta corespunde unui aspect glomerular proliferativ discret, cu evoluție benignă.

BOALA MIXTĂ DE ȚESUT CONJUNCTIV (SHARP)

Boala mixtă de țesut conjunctiv (BMTC) este o entitate diagnostică care are semne clinice asociate de LES, scleroză sistemică, polimiozită și poliartrită reumatoidă. Serologic se caracterizează prin prezența autoanticorpilor anti-U1 snRNP (ribonucleo-proteine nucleare mici), iar imunogenetic prin asocierea cu HLA-DR2 și HLA-DR4.

Afectarea renală este mai frecventă decât s-a apreciat inițial (11-28% din cazuri), dar mult mai rară decât afectarea pulmonară, digestivă, articulară, cutanată. Este obiectivată prin proteinurie moderată (rareori sindrom nefrotic), microhematurie, rar insuficiență renală progresivă.

Glomerulonefrita este de tip focal sau proliferativ difuz (uneori asociată cu glomerulonefrită membranoasă). Glomerulonefrita cu semilune este rară.

Markerul imunologic al bolii este reprezentat de anticorpii anti-U1 RNP în titru crescut (în special față de componentele antigenice de 70 kD și proteine A de 33 kD) și anti-U1 RNA. Prezența vasculopatiei (sindrom Raynaud, HT pulmonară, glomerulonefrită) din BMTC poate fi corelată cu activarea celulelor endoteliale prin acțiunea anticorpilor specifici anti-celulă endotelială, cu eliberare crescută de citokine proinflamatorii (IL-6).

Anticorpii anti-celulă endotelială (AACE) se găsesc în titruri semnificativ mai mari în BMTC, în special cei care reacționează cu celule endoteliale native. Bolnavii cu BMTC și proteinurie au valori crescute de AACE particulari, care au drept țintă celule endoteliale pretratate citokinic (IL-1, TNF α , IFN γ) în cultură.

Tratamentul este reprezentat de corticoterapie convențională (inițial prednison 1 mg/kg/zi), uneori asociată cu imunosupresoare (ciclofosamidă, azatioprin), iar în cazurile severe puls-terapie (metilprednisolon și ciclofosamidă). Asocierea anticorpilor anticardiolipină necesită asocierea continuă de antiagregante (aspirină 80 mg/zi), iar în cazuri severe administrarea de heparină cu greutate moleculară mică.

SPONDILARTROPATIILE SERONEGATIVE (SAS)

Spondilartropatiile reprezintă o familie de artrite inflamatorii caracterizată prin afectarea sinovialei și a entezelor, care determină artrite spinale și oligoarticulare periferice, în special la pacienții cu predispoziție genetică (HLA-B27 pozitivi).

Manifestările clinice sunt reprezentate de sacroileită sau spondilită, artrită periferică asimetrică, entezopatie (axială și periferică), boală intestinală inflamatorie (manifestă sau subclinică), manifestări extraarticulare (uveită, cardită, leziuni mucocutanate). Pacienții sunt seronegativi pentru factor reumatoid și au antigen HLA-B27 frecvent prezent.

Afectarea renală în spondilartritele reactive este discretă și rară, cu proteinurie redusă, microhematurie, piurie aseptică. Glomerulonefrita severă și nefropatia cu IgA sunt rare. În spondilita anchilozantă s-au descris nefropatie cu IgA (în asociere cu valori serice crescute de IgA), glomerulonefrită membranoasă și alte tipuri de glomerulonefrite mediate prin complexe imune, ca și glomerulonefrită mezangială proliferativă cu depozite de IgM și C3. Utilitatea glucocorticoizilor sau a plasmaferezei ca tratament eficient este dificil de apreciat.

Amiloidoza (tip secundar) este o complicație rară a spondilitei anchilozante, dar trebuie luată în discuție în cazul unei proteinurii (în spe-

cial sindrom nefrotic), uneori asociată cu retenție azotată, apărută la un bolnav cu spondilită sau spondilartrită reactivă.

Proteinuria, scăderea funcției renale și necroza papilară pot fi induse de antiinflamatoarele nesteroidiene sau de analgezice.

BIBLIOGRAFIE SELECTIVĂ

- ABU SHAKRA M., UROWITZ M.B., GLADMAN D.O., TIRCHIE S. - The significance of anticardiolipin antibodies in patients with lupus nephritis, *Lupus*, 1996, 5(1): 70-73.
- BOMBARDIER C., GLADMAN D.D., MURRAY B. - Derivation of the SLEDAI, *Arthritis & Rheumatism*, 1992, 35(6):630-640.
- BRENNER B.M., RECTOR F.G. - The Kidney ed. G.W.B. Saunders Philadelphia, 1996.
- BRIDOUX F., VRTOVSNIK F., NOEL C., SAUNIER P. - Renal thrombotic microangiopathy in systemic lupus erythematosus *Nephrology, Dialysis, Transplantation* 1998, 13(2): 298-304.
- BURDT M.A., HOFFMAN R.W. - Long-term outcome in mixed connective tissue disease: longitudinal clinical and serological findings, *Arthritis Rheum.* 1999, 42(5): 899-909.
- CHANG T.M. - Efficacy of mycophenolate mofetil in patients with diffuse proliferative lupus nephritis, *New Engl. J. Med.*, 2000, 343(16): 1156-1163.
- CLANCY R.M. - Circulating endothelial cells and vascular injury in systemic lupus erythematosus, *Current rheumatology reports* 2000, 2(1):39-44.
- CLEMENTS P.J., FURST D. - High-dose versus low-dose D-penicillamine in early diffuse systemic sclerosis, *Arthritis & Rheumatism*, 1999, 42(6):1194-1203.
- EARDLEY K.S., RAZA K., ADU D., SITUNAYAKE R.D. - Gold treatment, nephrotic syndrome and multi-organ failure in a patient with adult onset Still's disease, *Ann. Rheum. Dis.*, 2001, 60(1): 4-6.
- GOLBUS J., MCCUNE J. - Lupus nephritis: classification, prognosis, immuno-pathogenesis and treatment, *Rheum. Clin. North Am.*, 1994, 20(1):213-241.
- HOHLFELD R. - The immunobiology of muscle *Immunology today* 1994, 15(6): 223-8.
- JACOBS J.W.G., GEENEN R., EVERS A.W.M., BIJLSMA J.W.J. - Short term effects of corticosteroid pulse treatment on disease activity and the wellbeing of patients with active rheumatoid arthritis, *Annals of Rheum. Dis.*, 2001, 60(1): 61-65.
- KIRAZ S., ERTENLI I. - Clinical significance of hemostatic markers and thrombomodulin in systemic lupus erythematosus, *Lupus*, 1999, 8(9):737-741.
- LEROY E.C. - Systemic sclerosis, *Rheum. Dis. Clin. North. Am.*, 1996, 22(4): 675-686.
- MATTESON E.L., COHEN M.D., CONN D.L. - Clinical features and systemic involvement in RA, Sec. ed. Klippel J.H., Dieppe P.A., Mosby 1998.
- MIRANDA J.M., GARCIA - TORRES R., JARA L.J., et al - Renal biopsy in systemic lupus erythematosus: significance of glomerular thrombosis, *Lupus*, 1994, 3(1): 25-29.
- SCHROEDER J.O., EULER H.H. - Recognition and management of systemic lupus erythematosus, *Drugs*, 1997, 54(3): 422-34.
- SHARP G.C., HOFFMAN R.W. - Overlap syndromes: mixed connective tissue disease and Sjögren's syndrome in Lahita R.G. ed. Systemic lupus erythematosus 3-rd ed. New York Academic Press.

- SOLBERG S., KRIEG TH. - New aspects in scleroderma research, *Int. Arch. Alergy Immunol.*, 1996, 111:330-336.
- TAX et al - Apoptosis, nucleosomes and nephritis in systemic lupus erythematosus, *Kidney International*, 1995, 48:666-673.
- VERHOEVEN A.C., BOERS M., LINDEN S. - Responsiveness of the set, response criteria in early rheumatoid arthritis, *Ann. Rheum. Dis.*, 2000, 59(12): 966-975.

CAPITOLUL XII

NEFROPATIA DIABETICĂ

Prof. Dr. L. GHERASIM, Prof. Dr. C. IONESCU-TÂRGOVIȘTE

Epidemiologie	361
Morfopatologie	363
Istoria naturală a ND. Fiziopatologie	365
1. Hiperperfuzia - hiperfiltrarea.	
Hipertrofia renală	367
2. Stadiul de microalbuminurie	369
3. Stadiul de nefropatie diabetică clinică	371
4. Nefropatia diabetică cu insuficiență renală cronică	372
Patogeneză	374
I. Factorii hemodinamici	375
II. Factorii metabolici	376
III. Factorii familiali și genetici	378
IV. Factorii de creștere și citokinele	380
Diagnosticul diferențial	382
Tratament	383
Terapia conservatoare a ND	383
1. Ameliorarea controlului glicemic	383
2. Tratamentul antihipertensiv	384
3. Restricția aportului de proteine	387
Terapia de substituție renală ..	388
Metodele de epurare extrarenală	389
Transplantarea renală	390
Tratamente de perspectivă	390
Alte manifestări de boală renourinară la diabetici	391
Infecțiile tractului urinar ..	391
Disfuncția autonomă a vezicii urinare	391
Insuficiența renală acută ..	392
Bibliografie selectivă	392

Nefropatia diabetică (ND) este complicația microvasculară cea mai severă a diabetului zaharat (DZ) insulinodependent (DZ tip 1) și non insulinodependent (DZ tip 2). Ea se definește clinic prin prezența unei proteinurii și scăderea progresivă a funcției renale, în absența altor boli renale sau infecții de tract urinar. Din cauza caracterelor complexe ale leziunilor și a manifestărilor clinice și biologice, unii autori folosesc termenul de boală renală diabetică. ND este considerată în prezent ca o boală glomerulară progresivă, de natură predominant inflamatorie, care evoluează în mediul diabetic.

În afara ND, DZ se poate asocia și cu alte complicații renourinare: infecții ale tractului urinar, necroză papilară renală, disfuncție autonomă a vezicii urinare, insuficiență renală acută și ateroscleroză/aterotromboză a vaselor renale.

Epidemiologie. ND a fost studiată mai ales la DZ tip 1; există unele diferențe epidemiologice între DZ tip 1 și tip 2.

Incidența ND în DZ tip 1 era înainte de introducerea insulinoterapiei intensive și a autocontrolului glicemiei de aprox. 50%; riscul de ND a scăzut însă semnificativ în ultimele două decenii la aprox. 25%. Proteinuria clinică este rară în primii 10 ani de evoluție (2-3% pe an) și apoi scade, rămânând la valori sub 1% pe an după 20 de ani de evoluție. Acest aspect al curbei de risc sugerează că timpul de expunere la mediu metabolic al diabetului nu este singurul factor de producere a nefropatiei și că numai un subset de pacienți sunt susceptibili de a dezvolta această complicație.

Dezvoltarea IRC terminale și mortalitatea în ND din DZ tip 1 sunt strâns corelate cu proteinuria persistentă. Numai 10% din pacienții cu proteinurie supraviețuiesc după 40 ani de diabet, în comparație cu aprox. 70% dintre cei fără proteinurie. Mortalitatea în stadiul proteinuric al NE este cauzată de uremie (aprox. 60%) și de boala macrovasculară (infarct miocardic și accident vascular cerebral). Se apreciază că dezvoltarea unei proteinurii persistente în DZ tip 1 crește mortalitatea cardiovasculară de aprox. 9 ori.

La pacienții cu DZ tip 2, prevalența proteinuriei, ca expresie a ND, variază în Europa între 14% și 16%, cu o netă predominanță pentru bărbați (19% vs 5%). În alte regiuni geografice, în raport cu grupurile etnice (în special în S.U.A.), există mari diferențe de prevalență a proteinuriei.

Spre deosebire de DZ tip 1, prevalența proteinuriei crește cu durata evoluției DZ tip 2, ajungând de ex. la 20-35% la pacienții cu diabet de mai mult de 20-25 ani. Aceste date au oarecare aproximație, din cauza dificultății majore de a preciza debutul real al DZ tip 2. În plus, s-a găsit o relație semnificativă între prevalența proteinuriei și controlul glicemiei și al HTA.

Progresia stadiului proteinuric al ND spre IRC terminală este dificil de apreciat; ea a fost semnalată a fi de 12% după 15 ani de la diagnosticul proteinuriei persistente (în Europa și în S.U.A. - pentru populația de origine caucaziană), dar de aprox. 60%, pentru aceeași perioadă de evoluție, pentru indienii Pima. În studii de urmărire (prospective) la persoanele cu DZ tip 2, predictorii principali pentru dezvoltarea subsecventă a insuficienței renale, au fost: durata DZ, proteinuria, controlul glicemiei (necorespunzător) și HTA.

În trecut s-a considerat că riscul complicațiilor renale ar fi considerabil mai mare la pacienții cu DZ tip 1, decât pentru DZ tip 2; în prezent s-au adunat date care arată că riscul progresiei nefropatiei spre IRC (terminală), este similar în cele două tipuri de diabet. Pacienții cu DZ tip 2 sunt mai numeroși decât cei cu tipul 1, astfel încât ei reprezintă grupul cel mai numeros din cadrul IRC terminale. Astfel, ND este cauza cea mai frecventă de IRC terminală, reprezentând aprox. 42% față de 35% pentru HTA și glomerulonefrite. Ea reprezintă în același timp cel mai frecvent diagnostic dintre pacienții intrați în programe de epurare extrarenală în S.U.A. și majoritatea țărilor europene. Creșterea importantă a IRC terminale la

pacienții cu DZ tip 2 este explicată, în parte, prin creșterea speranței de viață a diabeticului și prin progresul terapeutic din ultimele decenii, atât pentru DZ, cât și pentru complicațiile macrovasculare ale acestuia.

Pacienții cu DZ tip 2, ND și IRC, au un exces de risc cardiovascular, mult mai mare decât pentru progresia nefropatiei. Supraviețuirea acestora este astfel dramatic redusă chiar înainte de apariția IRC terminale, decesul lor survenind, în principal, prin infarct miocardic (IM), accident vascular cerebral (AVC) și insuficiență cardiacă. La 5 ani, supraviețuirea la pacienții cu IRC este de aproximativ 6% în Germania, dar de 27% în Australia, procente asemănătoare cu cele semnalate în neoplasmale digestive metastazate.

MORFOPATOLOGIE

Modificările morfologice renale în nefropatia diabetică sunt relativ variate și depind de stadiul afectării renale (hiperfiltrare, microalbuminurie, albuminurie etc.) și de metodele de examinare (microscopia optică, microscopia electronică). Leziunile pot fi prezente în toate structurile renale (glomeruli, interstițiu, vase), dar predomină la nivel glomerular; ele sunt similare în DZ tip 1 și tip 2, diferența constând în timpul de apariție de la descoperirea DZ.

Macroscopic rinichii sunt măriți moderat de volum și au aspect normal, până în stadiu de IRC avansată (terminală). Hipertrofia renală, bine evidențiată prin tehnici imagistice, este datorată fenomenului de hiperfiltrare glomerulară; ea se poate reduce după instituirea insulinoterapiei. Volumul rinichilor rămâne crescut, cu 20-30%, cel puțin în timpul primei decade de DZ.

În stadiile avansate ale ND, cu IRC, rinichii își reduc moderat mărimea și au suprafața fin neregulată, ca urmare a leziunilor sclerozante glomerulare și interstițiale. Rinichii mici, întâlniți în glomerulonefritele cronice sunt neobișnuiți în ND și sugerează o altă boală renală nediabetică.

Modificări microscopice se găsesc la nivel glomerular, vascular și interstițial.

Leziunile glomerulare sunt variate și nu au decât o specificitate limitată pentru ND, deși sunt definitorii pentru boală. Clasic sunt descrise leziuni difuze și nodulare și leziuni exsudative.

Leziunile difuze sunt cele mai comune și primele identificate microscopic; ele se găsesc pe fondul unei hipertrofii glomerulare care este prezentă de la debutul DZ. Glomerulopatia diabetică difuză apare, foarte probabil, la mai mulți ani de la descoperirea DZ. Ea constă într-o lărgire uniformă a regiunilor mezangiale, cu creșterea matrixului mezangial și care apare ca prelungiri digi-tiforme ce pornesc din hilul glomerulului spre periferia acestuia. Îngroșarea MB glomerulare, cu acumulare de material PAS pozitiv în pereții capilarelor glomerulare reprezintă de asemenea modificări morfologice difuze în ND.

Leziunile nodulare (glomeruloscleroza nodulară Kimmelstiel-Wilson) au fost considerate clasic ca leziuni tipice pentru ND. Nodulii sunt structuri, de regulă acelulare, distribuiți la periferia glomerulilor. Centrul nodulilor este de obicei acelular, iar la periferia lor se pot observa unul sau mai multe straturi de celule mezangiale. Nodulii mai mici și alții mai mari, sunt moderat PAS pozitivi; la periferia lor se pot găsi capilare glomerulare. În stadiile avansate de nefropatie se pot identifica dilatații focale anevrismale capilare.

Glomerulopatia diabetică, difuză și nodulară, au fost descrise inițial ca entități separate, dar mai probabil tipul nodular reprezintă o evoluție de la tipul difuz. Leziunile nodulare sunt totdeauna asociate cu leziuni difuze marcate.

Leziunile glomerulare descrise au o evoluție prelungită; leziunile difuze pot fi găsite după aprox. 5 ani de evoluție a DZ, pe când apariția nodulilor glomerulari se produce după minim 15 ani. Leziunile exsudative sunt, de asemenea, caracteristice DZ vechi.

Stadiul avansat al NA este caracterizat printr-un spectru larg de leziuni glomerulare, de la glomeruli cu aspect normal, adesea hipertrofiați și cu hiperplazie mezangială, până la glomeruli complet sclerozați. Proporția glomerulilor complet ocluzați crește direct proporțional cu durata bolii diabetice.

Leziunile vasculare însoțesc glomerulopatia diabetică. Ele sunt de tipul hialinozei, prezentă la nivelul arteriolelor aferente și eferente. Arterioscleroza hialină, deși nonspecifică pentru diabet, se întâlnește și în nefropatia diabetică. Combinația de hialinoză arteriolară (în aferentă și eferentă) și modificări nodulare, sunt considerate specifice pentru glomerulopatia diabetică.

La unii pacienți, se pot întâlni leziuni vasculare renale de tip ateroembolic, ca o complicație a macroangiopatiei diabetice (ateroscleroza avansată în aortă și/sau vasele renale).

Leziunile tubulointerstițiale, deși nespecifice, se produc odată cu progresia leziunilor glomerulare și vasculare. Ele constau din îngroșarea membranei bazale, atrofie tubulară și fibroză interstițială. Modificările sunt focale, sugerând că sunt urmarea ocluziilor arteriolare.

Leziunile de fibroză tubulointerstițială au un înalt grad de corelație cu scăderea globală a funcției renale.

Introducerea terapiei antihipertensive cu efect de nefroprotecție în ND și controlul metabolic glicemic optim după transplant pancreatic, au ridicat întrebarea dacă leziunile renale din DZ sunt reversibile sau nu. Răspunsul nu este clar, dar unele studii riguroase sugerează că într-o perioadă de 8-10 ani se poate obține, în condiții de normoglicemie, reducerea progresivă (până la normalizare) a raportului mezangioglomerular, urmată de dispariția completă a nodulilor glomerulari și redeschiderea capilarelor glomerulare.

În general, există o bună corelație între modificările morfologice renale și datele clinice. La debutul DZ tip I singura modificare la microscopul optic și electronic este hipertrofia glomerulară. În etapa de microal-

buminurie, pacienții au o îngroșare a MB și a volumului mezangial în raport cu volumul glomerular. Volumul matrixului mezangial în raport cu volumul mezangial poate fi normal sau ușor crescut.

În stadiul de proteinurie (macroalbuminurie) apar modificări glomerulare și vasculare distincte. Există o corelație semnificativă între parametrii clinici (durata diabetului, gradul proteinuriei, HTA, clearance-ul la creatinină) și parametrii morfologici: suprafața de filtrare glomerulară, volumul mezangial, volumul matrix-ului mezangial și grosimea MG glomerulare. Hialinoza arteriolară este strâns corelată cu volumul matrix-ului mezangial și grosimea MB glomerulare. De asemenea, există o corelație, între retinopatie și nefropatia diabetică.

ISTORIA NATURALĂ A ND. FIZIOPATOLOGIE

Istoria naturală a bolii renale diabetice a fost mai bine studiată în DZ tip 1, dar datele obținute sunt superpozabile, cu unele nuanțe și în DZ tip 2. În ultimii ani, Mogensen și colab. au stabilit o clasificare stadială a ND, bazată pe date clinice și elemente fiziopatologice [studiul ratei filtrării glomerulare (RFG), eliminarea urinară de proteine-UAE microalbuminurie sau proteinurie].

1. *Stadiul de hiperfuncție și hipertrofie glomerulară* este de regulă prezent în momentul diagnosticării diabetului. Este un stadiu reversibil în 50% din cazuri, prin insulinoterapie și echilibrare metabolică. Hiperfiltrarea glomerulară este predictivă pentru apariția microalbuminuriei.

2. *Stadiul normoalbuminuric* (UAE < 20 μg/min) (silentios). RFG este încă crescută, cu 20-40%, dar hiperfiltrarea și fracția de filtrare tind să scadă. În acest stadiu apar la biopsia renală primele modificări, constând din îngroșarea membranei bazale.

Mulți pacienți rămân în această situație un număr de ani sau toată viața; în anumite condiții de stres sau dezechilibru metabolic sever, eliminarea urinară de albumină poate crește tranzitor. Trecerea în stadiul următor se face în proporție de 3-5% anual.

3. *Stadiul de boală renală diabetică incipientă (ND incipientă) cu microalbuminurie*. Apariția microalbuminuriei (Mi), atât în DZ tip 1 cât și în DZ tip 2 (cu evoluție îndelungată) are o mare putere de predicție pentru apariția proteinuriei. Progresia spre ND cu proteinurie poate fi încetinită sau se poate obține chiar stoparea evoluției leziunilor structurale caracteristice, prin măsuri specifice, inclusiv echilibrarea metabolică și tratamentul energetic al HTA (dacă este prezentă).

4. *Stadiul de nefropatie diabetică clinică* se definește prin apariția proteinuriei clinice (eliminarea urinară de albumină peste 300 mg/24 ore), care este, de regulă, asociată cu HTA și scăderea progresivă a RFG. Și în acest stadiu evoluția poate fi oprită sau încetinită prin măsuri de renoprotecție și în special prin controlul HTA la valori țintă sub 130/85 mmHg.

5. *Stadiul de insuficiență renală cronică terminală (ESRD)* reprezintă etapa finală a nefropatiei diabetice, cu prezența glomerulosclerozei,

reducerea severă și progresivă a RFG și HTA. Această etapă de boală necesită măsuri severe de renoprotecție și foarte adesea terapie de substituție renală (epurare extrarenală, transplant renal).

Clasificarea în 5 stadii după Mogensen, deși se bazează pe criterii științifice (RFG, eliminarea urinară de proteine, valorile TA etc.) este o clasificare în cea mai mare parte fiziopatologică. Stadiile hiperfuncție-hiperfiltrare și normoalbuminuric, nu pot fi deosebite prin teste clinice, diferențierea lor având o bază predominant fiziopatologică și morfolopatologică. Stadiul microalbuminuric reprezintă o etapă cheie în evoluția DZ și a ND; este un stadiu important din punct de vedere patogenetic, evolutiv și terapeutic. Separarea sa reprezintă progresul esențial în definirea ND. Apariția insuficienței renale cronice în DZ nu semnifică totdeauna o IR cronică terminală (necesitatea măsurilor de substituție renală); există frecvent o etapă de IR cronică avansată, cu caracteristici specifice și tratament medical convențional pentru IR cronică. Identificarea celor două etape ale IRC pare necesară, cel puțin din punct de vedere didactic.

O prezentare sintetică a clasificării în cinci stadii a bolii renale diabetice - după Mogensen - se găsește în tabelul I.

TABELUL I

Clasificarea stadială a BRD (după Mogensen C.E., 2000, modificat)

Stadiul BRD	Hiperfuncție-hiperfiltrare	Silențios (normoalbuminuric)	BRD incipientă	BRD clinică	IRCT
Caracteristica definitorie	creșterea RFG	UAE normală	apariția MA	apariția proteinuriei clinice	scăderea RFG; necesitatea subst. renale
REA	normală	normală (crescută în stres)	30-300 mg/24 h (20-200 μg/min)	>300 mg/24 h (200 μg/min)	variabilă, în general crescută
RFG	hiperfiltrare >150 ml/min	hiperfiltrare	normal (în scădere)	scădere (normal→IRC)	scăzută
TA	normală	normală	în creștere	HTA	HTA
Principalul mecanism patogenetic	creșterea presiunii și a volumului glomerular	aceleași	expansiune mezangiu; procese inflamatorii	distrucție progresivă a masei renale	distrucție avansată a masei renale
Principalele leziuni structurale	hipertrofie glomerulară	îngroșarea membranei bazale	aceleași, variabile	scleroză glomerulară progresivă	distrucție avansată a structurilor renale

Studiile clinice longitudinale au stabilit în cazul DZ tip 2 unii factori care se asociază cu un risc înalt de nefropatie diabetică și de progresie a acesteia spre IRC terminală. Acești factori sunt: a) HTA; b) controlul glicemic insuficient (nivel înalt de rezistență la insulină); c) concentrația de hemoglobină glicozilată și colesterol; d) microalbuminuria sau proteinuria; e) fumatul; f) sexul masculin; g) posibil aportul crescut de proteine alimentare; h) rasa neagră. Istoricul familial de evenimente cardiovasculare este un indicator simplu, dar puternic, pentru risc renal.

Sunt prezentate în continuare principalele elemente clinice și fiziopatologice care se regăsesc în clasificarea stadială a nefropatiei diabetice.

1. Hiperperfuzia - hiperfiltrarea. Hipertrofia renală. Modificarea fiziopatologică renală incipientă în DZ este creșterea fluxului plasmatic renal (FPR) și a ratei filtrării glomerulare (RFG). Unele studii au arătat că există o bună corelație între creșterea FPR și RFG, dar se pare că numai 50-60% din creșterea RFG la diabetici se explică prin modificările FPR. Creșterea perfuziei renale și a filtrării glomerulare (atât în DZ tip I, cât și în DZ tip 2) sunt asociate cu pierderea progresivă a rezervei funcționale renale (capacitatea de a crește RFG ca răspuns la perfuzia de aminoacizi) și sunt predictive pentru apariția ulterioară a microalbuminuriei și proteinuriei. RFG crește cu 30-40% peste valorile normale, la majoritatea pacienților diabetici cu un control metabolic suboptimal.

Fenomenul de hiperfiltrare glomerulară, ca etapă inițială a nefropatiei diabetice, are o bază multifactorială, predominant hemodinamică, dar foarte probabil și metabolică (tabelul II).

TABELUL II

Mecanismele patogenice potențiale ale hiperfiltrării glomerulare

1. *Factorii ce afectează predominant tonusul arterei aferente*
 - hiperglicemia (eliberare de endothelial-derived relaxing factor)
 - procesul de glicozilare
 - peptidul natriuretic atrial
 - oxidul nitric
 - creșterea glucagonului, GH, IGF-I
 - scăderea densității/sensibilității receptorilor pentru catecolamine, Ag II, Tx A2
2. *Factorii ce afectează predominant tonusul arterei eferente*
 - sistemul renină-angiotensină
 - endotelinele
 - prostanoizii vasoconstrictori
3. *Alți factori*
 - sistemul protein-kinazei C
 - creșterea reabsorbției Na (STNH)
 - sistemul kallikrein-kininelor
 - hipoxia tisulară etc.

Hiperfiltrarea ar putea avea o *explicație metabolică*. Administrarea de glucoză la persoane normale se însoțește inconstant de hiperfiltrare, dar

fenomenul se produce constant la pacienții diabetici cu hiperfiltrare de bază. Perfuzia de insulină la diabetici reduce filtrarea glomerulară, dar fenomenul are o amploare mică. Unele date experimentale la șobolanii diabetici au arătat că perfuzia de insulină reduce presiunea crescută glomerulară și hiperfiltrarea, chiar când este menținută hiperglicemia sistemică - ceea ce sugerează că tulburarea fiziopatologică glomerulară este independentă de efectele insulinei asupra glicemiei. Se pare că există o interacțiune complexă între insulină și modificările hemodinamice renale care conduc la hiperfiltrare.

Mecanismul hemodinamic principal care stă la baza hiperfiltrării în DZ este creșterea presiunii intraglomerulare prin scăderea tonusului arteriolei aferente și creșterea relativă a tonusului arteriolei eferente. În aceste condiții creșterea presiunii de filtrare glomerulară se produce chiar la presiuni sistemice normale sau la creșteri presionale întâmplătoare. Scăderea autocontrolului arteriolei aferente la variațiile de presiune arterială reprezintă un fenomen comun în DZ și HTA.

Tulburările de circulație intrarenală în DZ sunt datorită, în principal, factorilor care scad tonusul arteriolei aferente și/sau cresc tonusul arteriolei eferente.

Peptidul atrial natriuretic (ANP) are acțiune vasodilatatoare pe aferentă și vasoconstrictoare pe eferenta renală; el a fost găsit crescut în DZ recent, iar reducerea acțiunii sale prin antagoniști ai receptorilor ANP, produce o reducere paralelă a RFG. Creșterea secreției ANP se datorează, în special, resorbției crescute de sodiu.

Oxidul nitric (NO), ca vasodilatator, joacă rol în hiperfiltrare în diabetul experimental. Efectul său vasodilatator este modulată de VEGF (*vascular endothelial growth factor*), a cărei activitate este crescută caracteristic în DZ. Există și alte sisteme vasodilatatoare, posibil implicate în hiperfiltrare (creșterea prostaglandinelor vasodilatatoare, glucagonul, hormonul de creștere (GH), IGF-1 etc.), dar mai probabil există un dezechilibru între sistemele vasoconstrictoare și vasodilatatoare care contribuie la reglarea rezistenței vasculare glomerulare și filtrarea glomerulară.

Sistemele vasoconstrictoare posibil implicate sunt sistemul renină-angiotensină (SRA), endotelinele, tromboxanul (TxA2) etc. La diabetici, nivelul circulant al reninei este scăzut, dar nivelele intrarenale ale componentelor SRA par a fi crescute. În DZ există o producție local crescută de angiotensină II (Ag II) care contribuie la menținerea unei vasoconstricții relative la nivelul arteriolei eferente. În plus, acțiunea proliferativă și proinflamatorie a Ag II, poate să faciliteze progresia ND. Rolul Ag II în modificările hemodinamice ale microcirculației și subsecvent în hiperfiltrarea glomerulară, este confirmat indirect de efectele renoprotective speciale ale ACE-I în ND.

În afară de fenomenul de hiperfiltrare glomerulară, diabeticii au o creștere de volum a rinichilor (nefromegalie moderată), fenomen observat și în diabetul experimental. Persoanele diabetice cu nefromegalie importantă au un risc înalt de a dezvolta ND. Creșterea masei renale se face prin mărirea

tubilor și glomerulilor, hipertrofia glomerulară putând atinge de 2 ori valorile normale. La nivel tubular rata maximă de reabsorbție a glucozei este crescută, ca și rata de reabsorbție a sodiului. S-a sugerat că accentuarea reabsorbției tubulare proximale ar putea să scadă nivelul sodiului la nivel distal și astfel să declanșeze feedback-ul tubuloglomerular și subsecvent creșterea ratei filtrării glomerulare.

Fenomenul de hiperperfuzie-hiperfiltrare glomerulară observat în etapele inițiale ale DZ, constituie factorul principal care inițiază injuria renală (vezi "Patogeneza").

2. Stadiul de microalbuminurie. Evoluția ND de la stadiile hiperperfuzie-hiperfiltrare și normoalbuminurie se face spre stadiul cu microalbuminurie. Apariția microalbuminuriei în DZ, a cărei valoare de screening a fost stabilită în ultimii ani, marchează o etapă nouă în constituirea ND (ND incipientă) și semnifică existența de leziuni renale relativ specifice, parțial reversibile printr-o terapie adecvată. Mai ales pentru DZ tip I, microalbuminuria are valoare predictivă pentru apariția proteinuriei, element definitoriu clasic al nefropatiei diabetice clinice. Pentru DZ tip II, microalbuminuria are o semnificație parțial diferită și constituie un important factor de risc pentru morbiditate și mortalitate cardiovasculară.

Mi este definită ca eliminarea urinară persistentă (pozitivă la minim 2 din 3 determinări efectuate într-un interval de 6 săptămâni) de albumină la valori între 30-300 mg/24 ore (sau 20-200 μ g/min). Eliminarea de albumină urinară peste 0,300 g/24 ore definește proteinuria, semn clasic de nefropatie diabetică clinică. Determinarea microalbuminuriei se face prin tehnici radioimunologice, imunoturbidimetrice sau prin dipstick tests. Există o bună corelație între determinarea imunoturbidimetrică și măsurarea raportului albumină/creatinină. Raportul albumină/creatinină urinară (RAC) a devenit un nou criteriu utilizat pentru estimarea eliminării urinare de albumină. El se efectuează dintr-o singură probă de urină (eliminând sursele posibile de eroare în recoltarea urinei în 24 ore). Valorile RAC măsurate în mg/g între 30-300 semnifică microalbuminurie, pe când valorile mai mari sunt indicative pentru proteinurie clinică.

Originea microalbuminuriei în DZ este glomerulară; ea nu se însoțește de modificări ale excreției β 2-microglobulină. Când **Mi** devine persistentă și crește ca grad, indicele de selectivitate (raportul între clearance-ul IgG și clearance-ul albuminei) începe să scadă, explicabil prin creșterea disproporționată a filtrării de albumină comparativ cu filtrarea IgG. O cauză probabilă a acestui fenomen este pierderea sarcinii electrice negative a membranei glomerulare (prin scăderea sintezei proteoglicanilor membranari electronegativi). **Mi** în DZ rezultă în principal din modificările de hemodinamică glomerulară (hiperfiltrare) și probabil din modificările structurale ale membranei glomerulare. După unii autori, **Mi** reprezintă (parțial) expresia hiperpermeabilității vasculare generalizate a bolii microvasculare diabetice (expresia disfuncției endoteliale).

Microalbuminuria persistentă trebuie diferențiată de cea tranzitorie care se întâlnește în situații clinice diferite ca: HTA esențială, insuficiența cardiacă congestivă, infecții de tract urinar, efort fizic intens, vârsta înaintată, obezitate etc.

Semnificația **Mi** este în parte diferită în DZ tip I și tip II. În DZ tip I, **Mi** apare după o decadă de evoluție a diabetului și o lungă perioadă de hiperglicemie, astfel încât descoperirea sa numai la câțiva ani de la diagnosticul DZ tip I, indică alt tip de nefropatie decât afectarea diabetică. Controlul metabolic prost al diabetului se însoțește de creșterea eliminării de albumină în timp ce tratamentul cu insulină și controlul diabetului pot duce la dispariția microalbuminuriei.

Creșterea valorilor **Mi** peste 100 mg/24 ore se asociază cu scăderea progresivă a RFG (cu 3-4 ml/an) și devine puternic predictivă pentru apariția proteinuriei și a IR cronice. De asemenea **Mi** este un important factor de risc pentru retinopatia diabetică proliferativă, ca și pentru HTA (creșterea TA medii cu 3 mmHg/an).

În sinteză, **Mi** în DZ tip I cu evoluție peste 10 ani, este un indicator de nefropatie diabetică incipientă, cu posibilă evoluție spre proteinurie clinică; ea este în același timp un parametru important de prognostic pentru apariția complicațiilor și de mortalitate de cauză generală.

În contrast cu tipul I de DZ, pacienții cu tip 2 de DZ, nou descoperit, au adesea microalbuminurie (la aprox. 30% din cazuri). Prezența microalbuminuriei este de asemenea un important factor de risc pentru dezvoltarea proteinuriei și ND clinic manifestă, dar este în același timp un factor de risc pentru morbiditate și mortalitate cardiovasculară, mai important decât în DZ tip 1. Diferențele față de DZ tip 1 se explică prin faptul că în momentul descoperirii **Mi** pacienții aveau diabet de mai mulți ani și probabil afectare macrovasculară; în plus tipul 2 de DZ se asociază frecvent cu sindromul metabolic (scăderea toleranței la glucoză, obezitate abdominală, HTA, dislipidemie etc.), iar HTA, componentă a sindromului metabolic, este un important factor de risc pentru microalbuminurie. DZ tip 2 apare la persoane mai vârstnice, adesea cu HTA și obezitate, iar acestea pot explica în parte microalbuminuria și riscul de boală macrovasculară mai frecvent decât în DZ tip 1 (tabelul III).

Indiferent de tipul de DZ, există o asociație între microalbuminurie și creșterea presiunii arteriale. Această asociație este mult mai strânsă decât între rata excreției de albumină și glicemie, și este independentă de un număr de variabile, ca de ex. vârsta, durata diabetului, indexul de masă corporală și sexul. Există unele controverse privind momentul dezvoltării HTA, dacă ea precede sau urmează apariției microalbuminuriei. În ND incipientă creșterea TA tinde să fie de 3-4 mmHg/an (față de 1 mmHg în DZ normoalbuminuric) și uneori să se încadreze totuși în limitele convenționale. Mecanismul patogenetic principal al inițierii și menținerii HTA în ND cu microalbuminurie sau proteinuria pare să fie retenția de Na și apă, în timp ce contribuția sistemului renină-angiotensină-aldosteron este limitată.

Studiile prospective au arătat că tranziția de la normoalbuminurie la microalbuminurie se asociază cu o creștere semnificativă a TA la monitorizarea ambulatorie a acesteia. La diabeticii de tip 1, monitorizarea ambu-

TABELUL III

Comparație între cele 5 stadii ale nefropatiei în tip I și II de DZ

Stadiul	Tip DZ	Debut		Date
1.	Tip I Tip II	La diag.	<i>Rinichi (volum)</i> Crescut Crescut sau N	<i>RFG</i> Crescut Crescut (în comparație cu vârsta)
2.	Tip I Tip II	2-5 ani	<i>MBG</i> Îngroșată Îngroșată	<i>Mezangiū</i> Crescut Crescut
3.	Tip I Tip II	5-15 ani	<i>Microalbuminuria</i> Prevalență 20%, dar 80% progresie la stadiul 4 Prevalență 40%, dar 20% progresie la stadiul 4	<i>TA</i> De obicei N, dar crește De obicei crescută
4.	Tip I Tip II	10-20 ani	<i>Scăderea RFG</i> 2-10 ml/min/an 5-10 ml/min/an	<i>SN</i> <i>TA</i> adesea prezent crescută adesea prezent crescută
5.	Tip I Tip II	>20 ani	<i>IRC terminală (ESRD)</i> Mortalitate mare, ameliorare prin transplant Mortalitate mare, adesea exclusă de la transplantare	

N = normal; *MBG* = membrana bazală glomerulară; *TA* = tensiunea arterială; *SN* = sindrom nefrotic; *RFG* = rata filtrării glomerulare.

latorie a TA poate identifica creșterea tensională, mai fidel decât TA clinică. Creșterile ambulatorii ale TA se corelează cu severitatea retinopatiei diabetice și a neuropatiei vegetative. Urmărirea valorilor TA ambulatorii în cadrul istoriei naturale a DZ, a permis stabilirea valorilor "țintă" optime: <125/80 mmHg pentru DZ tip I cu **Mi** și <135/85 la cei cu proteinurie.

Microalbuminuria în DZ, reprezintă un punct nodal în evoluția DZ și a nefropatiei diabetice în special. În afara rolului său de marker al afecțării renale sau endoteliale generale, microalbuminuria și proteinuria joacă un rol esențial în patogeneza și progresia nefropatiei.

3. **Stadiul de nefropatie diabetică clinică** se caracterizează prin proteinurie persistentă (>300 mg/24 ore), scăderea progresivă a RFG și HTA. Excreția urinară de proteine poate atinge nivele nefrotice. Riscul de progresie de la **Mi** la proteinurie clinică se corelează cu nivelul HbA1c, atât pentru tipul 1 cât și pentru tipul 2 de DZ. Rata creșterii proteinuriei este de

5-20% pe an sub tratament standard, dar poate fi încetinită prin tratament antihipertensiv cu ACE-I și printr-un mai bun control glicemic.

În măsura în care funcția renală scade, proteinuria devine din glomerulară mixtă, glomerulară și tubulară. Excreția urinară de beta 2 microglobulină crește, atunci când RFG scade sub 40 ml/min. În același timp scade selectivitatea proteinuriei, prezentă în stadiul de microalbuminurie. La o rată de filtrare glomerulară sub 20 ml/min se filtrează mai mult IgG decât albumina și indexul de selectivitate crește la aprox. 0,6.

Proteinuria se însoțește de o scădere variabilă, dar progresivă a RFG, în medie cu 12 ml/min/an; fluxul plasmatic renal se reduce proporțional cu reducerea RFG, astfel încât fracția de filtrare rămâne mult timp nemodificată. Scăderea suprafeței de filtrare glomerulară produsă prin expansiunea progresivă mezangială, ocluzia capilară și glomeruloscleroza, explică scăderea RFG.

Nefropatia diabetică cu proteinurie se însoțește practic constant de HTA, atât în DZ tip I, cât și în DZ tip II. Valorile TA pot fi importante și relativ rezistente la tratament. La monitorizarea ambulatorie a TA, aspectul nocturn este adesea de "non dippers"; hipotensiunea arterială ortostatică este uneori prezentă în ND cu disfuncție autonomă.

Relativ frecvent, nefropatia diabetică se însoțește de retenție hidrosalină, chiar când proteinuria este moderată și funcția renală relativ bine prezervată, probabil datorită unei modificări de permeabilitate capilară.

Pacienții diabetici cu ND și proteinurie au adesea și alte complicații extrarenale ale diabetului, care influențează evoluția clinică. Ritmul de progresie către insuficiența renală este mai rapid în DZ tip I (50% după 10 ani), decât în DZ tip II; la acesta din urmă riscul cardiovascular devine major, mai ales la vârstnici.

4. Nefropatia diabetică cu insuficiență renală cronică reprezintă ultimul stadiu evolutiv al bolii renale diabetice. Ea se regăsește în istoria naturală atât a DZ tip I cât și a DZ tip II, dar este mult mai frecventă în DZ tip II, din cauza numărului mare de diabetici noninsulinodependenți. ND cu IRC terminală reprezintă proporția cea mai mare de bolnavi incluși astăzi în programele de substituție renală (dializă, transplantare) depășind cu mult nefropatiile glomerulare intrinseci.

Caracteristicile IRC la bolnavii cu nefropatie diabetică nu sunt semnificativ deosebite de a altor tipuri etiologice de IR cronică: retenție azotată, HTA, anemie, proteinurie, retenție hidrosalină etc. De obicei nivelul hiperglicemiei tinde să scadă la diabetici și mulți pacienți devin aproape normoglicemici, deși au în antecedente perioade lungi de DZ cu dezechilibre metabolice.

În evaluarea pacientului diabetic cu IRC trebuie elucidate câteva probleme:

1. Este nefropatia diabetică cauza IRC sau aceasta se datorează unor alte cauze renale sau generale (boala renală primitivă, nefroangioscleroza, litiaza renală infectată etc.)?

2. Există alte cauze renourinare, legate de complicațiile DZ, care sunt cauza IRC sau care eventual se asociază nefropatiei diabetice?

3. Care sunt complicațiile extrarenale ale DZ și care pot fi factori esențiali de prognostic?

Evaluarea altor factori potențiali de IRC, în afară de ND, impune efectuarea unui diagnostic diferențial riguros (vezi cap. "Diagnosticul diferențial"). Absența retinopatiei sau a nefromegaliei, face diagnosticul de ND improbabil.

Pacienții diabetici cu ND și IRC au aproape totdeauna complicații legate de boala macrovasculară sau microvasculară (tabelul IV).

TABELUL IV

Complicațiile tardive ale DZ

Boala microvasculară:

Nefropatia

Retinopatia

Neuropatia

Boala macrovasculară

Ateroscleroza (precoce, accelerată)

coronară

cerebrovasculară

renală

periferică

Retinopatia diabetică este cea mai frecventă complicație extrarenală a DZ; ea este totdeauna prezentă în DZ tip I cu nefropatie, dar se regăsește numai la 50-60% din pacienții cu DZ tip II și proteinurie. Este clasică împărțirea retinopatiei diabetice în nonproliferativă și proliferativă. Debutul și evoluția retinopatiei diabetice sunt influențate, în etapa sa inițială, de calitatea controlului metabolic, iar în stadiile mai avansate de nivelul TA. Creșterile tensionale, chiar minore, cresc riscul hemoragiilor și exsudatelor în retinopatia nonproliferativă, iar HTA accelerează debutul retinopatiei proliferative. Controlul mai bun al HTA, eventual prin ACE-I, contribuie la ameliorarea prognosticului vizual în retinopatia diabetică cu insuficiență renală.

Neuropatia diabetică este o complicație majoră la diabeticii cu nefropatie avansată. Ea poate fi senzitivo-motorie sau autonomă și se poate asocia cu neuropatie specifică insuficienței renale. Tulburările senzitivo-motorii sunt comune și nespecifice: dureri nocturne în extremități, scăderea sensibilității superficiale sau profunde, amiotrofie diabetică etc.

Neuropatia autonomă se asociază frecvent cu cea senzitivo-motorie și îmbracă aspecte polimorfe: tahicardie sinusală (neinfluențată de respirație și poziție), hipotensiune ortostatică, gastropareză, impotență, ulcer neuropatic și mai ales vezică neurologică. Vezica neurologică și complicațiile sale (staza, infecția, litiaza, refluxul vezicoureteral etc.) și eventual necroza papilară, pot contribui semnificativ la progresia IRC la persoanele diabetice.

"Piciorul diabetic" poate constitui, de asemenea, o problemă serioasă de tratament și prognostic la diabeticii cu insuficiență renală. Modificările patologice ale piciorului diabetic rezultă în principal din afectarea neuropată și în mai mică măsură din afectarea ischemică secundară bolii vasculare ocluzive periferice; în unele situații, acționează ambii factori patogenici. Modificările neuropatice, leziunile ischemice și infecția își însumează efectele producând leziuni diferite de tipul edemului neuropatic, ulcerului neuropatic (cu sau fără infecție), mal perforant (ulcer Charcot), ischemiei severe distale (Fontaine gr. IV), gangrenei uscate sau umede etc. Tratamentul acestor leziuni este extrem de dificil și frecvent cu rezultate minime sau nule. Leziunile ischemice severe ale extremităților pot fi factori importanți ai dezvoltării IR acute pe fond de nefropatie diabetică.

Complicațiile cardiace la bolnavii cu DZ însoțesc adesea nefropatia diabetică cu insuficiență renală și pot fi un factor de prognostic mai sever decât nefropatia. Boala cardiacă ischemică cronică (dureroasă sau nedureroasă), infarctul de miocard, hipertrofia ventriculară (în principal de cauză hipertensivă) și cardiomiopatia diabetică, insuficiența cardiacă, sunt cele mai importante complicații cardiace ale DZ, în special în DZ tip II.

Boala cardiacă ischemică, ca și infarctul de miocard sunt secundare aterosclerozei precoce și accelerate prezente la diabetici. HTA pare a fi cel mai bun predictor pentru boala coronară la DZ tip I. Prevalența leziunilor coronare aterosclerotice depășește 50% la diabeticii peste vârsta de 45 ani, chiar asimptomatici. Leziunile coronare sunt multiple, difuze și stenozante și depășesc adesea posibilitățile cardiologiei intervenționale. Ischemia miocardică este adesea silențioasă, ca și infarctul miocardic acut, din cauza neuropatiei autonome.

Hipertrofia ventriculară stângă însoțește HTA la diabetici; aceasta se poate asocia cu disfuncție diastolică, iar în cazul coexistenței cu boala cardiacă ischemică și cu disfuncție sistolică.

Insuficiența cardiacă (IC) congestivă este o complicație comună, mai ales la pacienții diabetici cu insuficiență renală cronică. Mecanismul de producere al IC poate fi predominant diastolic sau predominant sistolic, iar afectarea cardiacă poate rezulta din asociația HTA, boala coronarelor epicardice, boala vaselor mici, cardiomiopatie diabetică. La diabeticii cu IRC terminală, este necesar să se diferențieze insuficiența cardiacă congestivă de congestia circulatorie specifică insuficienței renale.

La pacienții cu nefropatie diabetică și insuficiență renală terminală, complicațiile cardiace, și în parte cele vasculare, reprezintă cauza principală de deces.

PATOGENEZĂ

Factorii care sunt implicați în patogeneza modificărilor fiziopatologice, structurale și biochimice din ND sunt factori hemodinamici, metabolici, familiali și genetici.

I. FACTORII HEMODINAMICI

Tulburările hemodinamice care pot interveni în patogeneza leziunilor glomerulare din DZ sunt: a) hiperfiltrarea; b) hipertensiunea glomerulară; c) hipertensiunea arterială sistemică. Deși experimental, în glomerulii cu hiperfiltrare se dezvoltă expansiune de matrice extracelulară și îngroșarea membranei bazale glomerulare (MBG), similar cu ceea ce se produce în glomeruloscleroza diabetică, totuși hipertensiunea glomerulară este factorul primar pentru dezvoltarea glomerulosclerozei.

Creșterea presiunii intraglomerulare rezultă parțial din HTA sistemică, frecvent asociată DZ, dar mai ales din modificările de hemodinamică intrarenală cu vasodilatația predominantă a arterei aferente și/sau vasoconstricția eferentei. Un număr mare de substanțe vasoactive sunt implicate în producerea hipertensiunii intraglomerulare (vezi "Fiziopatologia"), dar rolul SRA și al Ag II este principal. Ag II produce vasoconstricție predominant pe artera eferentă și consecutiv hipertensiune intraglomerulară, precum și contractilitate mezangială. Rinichiul diabetic are și o sensibilitate crescută la Ag II. În plus, Ag II are un efect proinflamator, participând la sinteza de citokine renale și la recrutarea de macrofage și alte celule cu rol în inflamație și în producerea ND.

Rolul Ag II în realizarea hipertensiunii glomerulare este probat indirect de efectul renoprotectiv al ACE-I și al blocaților receptorilor de Ag II, care au efecte favorabile pe reducerea proteinuriei, pe îngroșarea MBG și pe hipertrofia glomerulară din DZ.

Hipertensiunea glomerulară crește "strain-ul" mecanic (forțele de întindere, forfecare) aplicat la nivelul peretelui capilar și asupra celorlalte componente ale glomerulului și, consecutiv, induce modificări care traduc injuria locală: a) creșterea producției de componente ale matricei extracelulare și factori de creștere; b) depunerea mezangială de macromolecule; c) injuria celulelor endoteliale și a podocitelor și d) proteinurie. Structurile semnalate reacționează la stres în mod diferit; la nivelul endoteliului se declanșează secreția unor citokine cu rol proinflamator; deformările ciclice ale celulelor mezangiale stimulează sinteza și depunerea de collagen IV și alte componente ale matrixului mezangial, efecte dependente de intensitatea deformării și stimulate de mediul hiperglicemic.

Expunerea prelungită a glomerulului la presiuni crescute, precum și modificările morfologice care urmează injuriei capilarelor glomerulare, duc la pierderea parțială a funcției de barieră glomerulară, la microalbuminurie și proteinurie. Celulele tubulare proximale cresc absorbția de proteine pentru a recupera proteinele ultrafiltrate în exces și ca urmare crește formarea de endosomi și digestia proteinelor intracelulare. Toate aceste activități cresc sinteza de substanțe vasoactive și producția locală de citokine și chemokine și, ca urmare, recrutarea de leucocite și inflamație interstițială.

Astfel, efectele injuriei glomerulare se propagă la nivelul tubilor și interstițiului renal, realizând aspectul morfologic complex al ND (fig. 1).

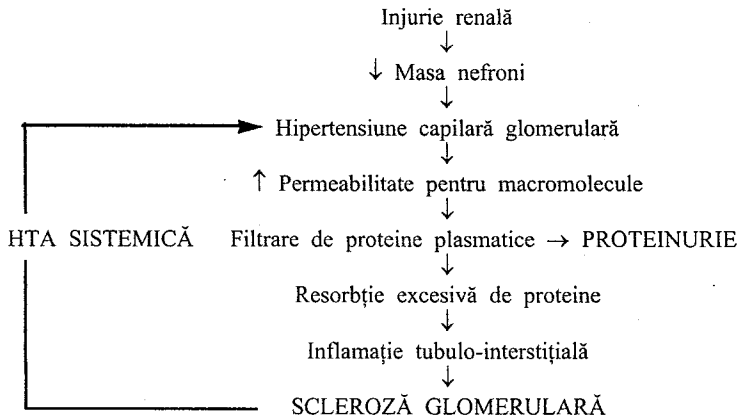


Fig. 1 - Mecanisme patogenice în pierderea de nefroni.

HTA sistemică asociată DZ, joacă un rol suplimentar în producerea hipertensiunii glomerulare. HTA ca și DZ scad funcția de autoreglare de la nivelul arteriolei aferente, astfel încât creșterile, chiar minime ale presiunii sistemice, se transmit la nivel glomerular, producând hipertensiune intra-glomerulară.

Rolul esențial al hipertensiunii glomerulare și al HTA sistemice, în producerea modificărilor din ND, justifică strategia tratamentului anti-hipertensiv energetic (TA "țintă" <135/85 mmHg) de elecție cu ACE-I sau blocanți ai receptorilor angiotensinei.

II. FACTORII METABOLICI

Datele epidemiologice, experimentale și clinice au demonstrat existența unei relații pozitive între mediul hiperglicemic și complicațiile microvasculare, în special ND. Complicațiile microvasculare se găsesc în DZ tip 1 și tip 2 la om, în diabetul secundar, în formele de diabet induse biochimic sau genetic. Când rinichii de la persoane nediabetice sunt transplantați la diabetici care au dezvoltat ND și IRC, în transplantul renal se constituie leziuni tipice de nefropatie diabetică.

Mediul hiperglicemic este necesar dar nu și suficient pentru dezvoltarea ND și a IRC, pentru că și alți factori trebuie a fi prezenți pentru constituirea complicației renale. Astfel, dezvoltarea ND clinice nu este linear corelată cu durata diabetului și în parte cu controlul său metabolic, apărând numai la 30-50% dintre pacienți (în raport cu tipul de diabet).

Mecanismele prin care mediul hiperglicemic produce modificări la nivelul MBG, mezangiului, matricei extracelulare (principalele leziuni în ND) sunt în parte elucidate.

1. *Efectele celulare directe* ale hiperglicemiei (glucotoxicitatea) constituie un prim mecanism patogenic. Hiperglicemia poate contribui la alterări ale structurii și funcțiilor celulelor endoteliale și ale mezangiului. De exemplu, în mediul hiperglicemic celulele endoteliale își modifică forma și MBG se îngroașă. Expunerea prelungită a celulelor mezangiale la hiperglicemie și mai ales la variațiile bruște ale acesteia, produce creșterea sintezei de matrice extracelulară, în special colagen.

Expunerea la concentrații crescute de glucoză extracelular crește expresia transportului specific de membrană al glucozei (GLUT 1) și stimulează rata de utilizare intracelulară a acesteia și indirect sinteza matricei extracelulare.

2. *Produșii de glicare*. Hiperglicemia duce la acumularea de AGE (*advanced glycation end products*) la pacienții diabetici. S-a presupus că acumularea de AGE, cel puțin în parte, este responsabilă de complicațiile microvasculare ale DZ și de ND.

Se știe că o reacție nonenzimatică între glucoză și segmentul lisinoterminal al proteinelor structurale și circulante, dă naștere la 2 clase mari de produși de glicare. O parte din produșii de glicare sunt chimic reversibili, dar alții suferă o serie complexă de aranjamente chimice, care nu mai sunt reversibile prin corecția hiperglicemiei. Aceștia sunt AGE, care, la pacienții diabetici, se acumulează în cantitate mare în plasma și în structurile renale. Au fost identificați receptori pentru AGE, denumiți RAGE - pe celulele endoteliale, celulele mezangiale și monocite-macrofage. AGE acționează, producând injurie, pe cale receptor dependentă și pe cale receptor independentă.

Activarea receptorilor AGE de pe macrofage induce producerea unor citokine, ca IL-1 și IGF-1 (*insulin-like growth factor 1*), care stimulează proliferarea celulelor mezangiale și crește sinteza de colagen tip IV, așa cum se constată în ND. Au fost identificate și alte efecte, rezultate din acumularea tisulară-renală de AGE (fig. 2):

- creșterea permeabilității vasculare, posibil prin creșterea stresului oxidativ;
- stimularea genelor pentru sinteza factorilor de creștere și stimularea proliferării celulare;
- creșterea adeziunii celulare (adeziunea lipoproteinelor și a complexelor imune la monocite-macrofage);
- scăderea sintezei NO.

Rolul AGE în producerea ND a fost demonstrat indirect, în experiment - prin administrarea de aminoguanidină, un inhibitor de formare a AGE; acesta reduce acumularea renală de AGE și atenuează markerii injuriei renale diabetice, ca expansiunea mezangială și albuminuria. Recent au fost găsiți noi inhibitori, mai specifici și mai puternici ai glicării avansate, cu posibil rol în prevenția și tratamentul complicațiilor DZ.

3. *Activarea căii polioliilor* este o altă cale metabolică investigată pentru geneza complicațiilor DZ. În această cale metabolică, glucoza este

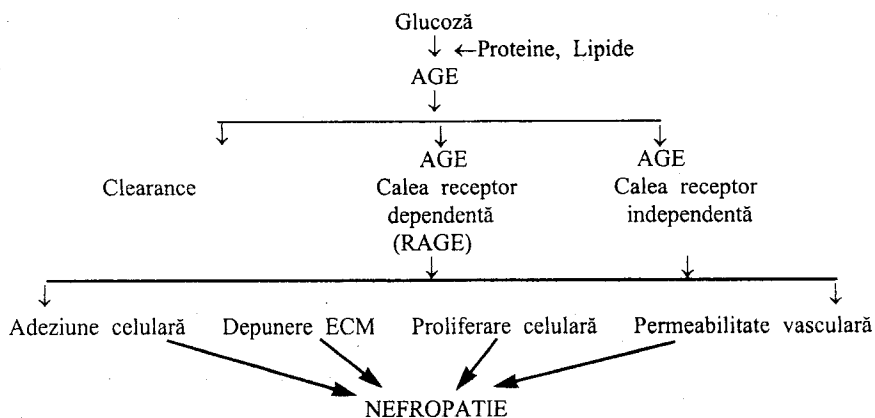


Fig. 2. - Schemă sintetizând efectele AGE pe rinichi și producerea nefropatiei diabetice.

redușă la sorbitol de către enzima aldoso-reductază. Acumularea intracelulară de sorbitol se asociază cu depleția de mioinozitol - component celular esențial - perturbând funcțiile celulare. În calea metabolică a poliolor, sorbitolul este convertit la fructoză, un zahăr reactiv care duce la producere de AGE, cu rol dovedit în patogeneza ND. În experiment, inhibitorii aldoreductazei scad nivelurile produșilor finali ai căii poliolor și, consecutiv, incidența complicațiilor diabetului zaharat.

4. *Activarea sistemului protein-kinazei C (PKC)* este consecința directă a pătrunderii intracelulare a unei cantități crescute de glucoză (datorită mediului hiperglicemic) și expresiei crescute a GLUT 1. Există date care sugerează implicarea PKC în patogeneza glomerulopatiei diabetice.

Sistemul protein-kinazei C este ubicuitar distribuit în celule și este socotit, în prezent, drept cea mai importantă cale de transducție intracelulară a semnalelor hormonale, a citokinelor și mediatorilor lipidici. Majoritatea izoformelor de PKC sunt activate prin creșterea nivelului intracelular al diacilglicerolului (DAG); sinteza crescută a acestuia de novo se face pe cale glicolică. Activarea izoformelor PKC (alfa 1 și beta 1) de la nivelul glomerulilor, induce o cascadă de reacții intracelulare, dintre care: creșterea sintezei de componente ale matricei extracelulare, în special collagen IV; hiperplazia mezangiului; stimularea sintezei de TGF-beta. În plus, activarea PKC modifică funcția de barieră a celulelor endoteliale și crește permeabilitatea la albumină și alte macromolecule.

III. FACTORII FAMILIALI ȘI GENETICI

Riscul de nefropatie diabetică este determinat și de factori familiali și genetici. Astfel, există pacienți diabetici cu un control metabolic aparent bun și care dezvoltă ND, și alți pacienți cu hiperglicemie severă, pentru perioade lungi, care nu fac proteinurie; aparent unii pacienți sunt predispuși și alții sunt eventual protejați pentru ND. Această predispoziție poate fi

familială sau genetică, dar factorii familiali nu sunt necesar genetici, pentru că în familie se pot agrega factori de risc comuni, ca factori dietetici, control glicemic insuficient etc.

Frații pacienților cu DZ tip 1 și ND, au un risc mai mare de a face complicația renală, decât pacienții fără ND (83% vs 17%), riscul primilor de a evolua spre IRC fiind de 50%. Aceleași relații au fost găsite și în cazul DZ tip 2.

Descendenții diabetici ai părinților diabetici au fost studiați în familiile indienilor Pima, grup etnic la care se întâlnește o mare prevalență a DZ tip 2. Descendenții s-au găsit a avea un risc pentru ND de 14%, dacă nici unul dintre părinți nu avea proteinurie, de 23%, dacă unul dintre părinți avea proteinurie și de 46%, dacă ambii părinți aveau proteinurie. Analiza acestor date a sugerat ca foarte probabilă, transmiterea cu caracter genetic a riscului de ND, independentă de susceptibilitatea pentru diabet, caracteristică indienilor Pima.

Predispoziția familială pentru HTA a fost, de asemenea, analizată, dată fiind asocierea dintre ND și HTA. Astfel, părinții pacienților diabetici cu proteinurie, au TA cu 15 mmHg mai ridicată, comparativ cu părinții diabeticilor fără proteinurie.

Ipoteza existenței unei predispoziții genetice pentru ND, au condus la căutarea unor posibile gene candidate sau unor markeri genetici pentru ND. Cercetările genetice au fost canalizate spre găsirea de polimorfisme ale unor enzime cheie în metabolismul glucozei în organele/țesuturile țintă, precum și de polimorfisme ale enzimelor (proteinelor) ce pot influența statusul microcirculației renale. La nivelul rinichilor există mai multe sisteme reglatoare care pot fi afectate de un polimorfism genetic, rezultatul final fiind hipertensiunea glomerulară.

Polimorfismul SRA a fost cel mai intens studiat și s-au identificat, în ultimii ani, mai multe variante determinate genetic, ale unor componente ale SRA, care pot influența microcirculația renală (tabelul V). Polimorfismul

TABELUL V

Sistemul renină-angiotensină (SRA): polimorfisme genetice și asociere patologică (după Marre M., 2000, modificat)

	<i>Polimorfism</i>	<i>Asociere patologică</i>
Angiotensină	M 234T, T174M	HTA esențială BRD
↓ RENINĂ		
Angiotensină I		Infarct miocardic BRD
↓ ENZIMĂ DE CONVERSIE	I/D	
Angiotensină II		
↓		
Receptori pentru Ag II (AT1R)	A 1166 C	HTA esențială BRD

AT1R = receptor AT1; BRD = bloc ramură dreaptă.

de tip inserție/deleție (I/D) al genei ACE (modificare localizată în intronul 16 al genei), în varianta DD, crește semnificativ riscul pentru ND, dar mai ales rata de progresie a bolii.

Activitatea sistemului transportor natriu/hidrogen (sistem major de transport ionic transmembranar) este crescută semnificativ la pacienții diabetici cu ND; această caracteristică este determinată genetic prin hiperexpresia unei proteine de transport intracelular (proteina G).

Au fost identificați și alți markeri genetici posibil implicați în producerea sau progresia ND: gena aldozo-reductazei; gena peptidului natriuretic atrial (ANP), gena proteinei G; gena nitric oxid sintetazei.

Analiza genetică și aplicațiile sale în cazul DZ și a complicațiilor sale poate deveni în viitor o metodă valoroasă pentru identificarea pacienților cu risc pentru ND.

IV. FACTORII DE CREȘTERE ȘI CITOKINELE

Expunerea cronică a glomerulilor renali la mediul diabetic și la tulburările de hemodinamică intrarenală induce procese patologice complexe, în care acumularea de matrice extracelulară reprezintă modificarea esențială. Majoritatea anomaliilor întâlnite în ND sunt, foarte probabil, datorită alterării interacțiunii dintre endoteliul glomerular și mezangiu. Se presupune că factori de creștere și alte citokine produse de endoteliu sau mezangiu, pot produce creștere anormală, îngroșarea MBG și expansiunea matricei mezangiale, modificări specifice nefropatiei diabetice.

Factorii de creștere sunt substanțe peptidice sintetizate de diferite celule (endoteliale, mezangiale, plachete etc.) care după exocitoza în mediul extracelular au efecte specifice asupra creșterii și diferențierii altor celule (citokine). Nivelurile crescute ale factorilor de creștere sunt o componentă esențială a mediului diabetic. Datele experimentale au dovedit implicarea unor factori de creștere în dezvoltarea ND: *insulin-like growth factor* (IGF), *vascular endothelial growth factor* (VEGF), *epidermal growth factor* (EGF) și, cel mai important, *transforming growth factor beta* (TGF-beta).

Există o familie de IGF, care au receptori și transportori specifici și care probabil joacă rol patogen în ND. Nivelul IGF-1 este crescut la început, la apariția diabetului și joacă un rol important în producerea hipertrofiei renale precoce. În modificările renale tardive sunt implicate isoformele 1 și 5. VEGF și izoformele sale sunt produse de endoteliile glomerulare în condiții de hipoxie sau sub acțiunea Ag II; ele stimulează proliferarea și diferențierea celulelor mezangiale, în special în stadiul incipient al ND.

TGF-beta este cel mai important membru al unei familii de citokine reglatoare; glomerulul renal este atât principalul sediu al sintezei TGF-beta, cât și structura-țintă esențială. Acțiunile sale se exercită prin intermediul receptorilor specifici, prezenți la nivelul celulelor mezangiale, tubulare proxi-

male, fibroblastelor etc. Rolurile TGF-beta sunt de a stimula sinteza principalelor componente ale matricei extracelulare mezangiale (colagen IV, laminine, fibronectine, proteoglicani), precum și de a inhiba sinteza colagenazelor și a melanoproteinazelor, rezultatul net fiind acumularea de matrice extracelulară mezangială. În fazele precoce ale ND predomină acțiunea de stimulare a sintezei componentelor matricei extracelulare, ceea ce conduce la expansiune mezangială. Ulterior, în fazele tardive, predomină acțiunea sa prosclectotică, prin stimularea proliferării și transformării fibroblastice, asociată cu sinteza masivă de colagen la nivelul glomerulilor (glomeruloscleroza).

Mecanismele renale de activare a sistemului TGF-beta sunt în mare cunoscute. Mediul hiperglicemic, AGE, Ag II, endotelinele, stresul mecanic și oxidativ stimulează sinteza TGF-beta și expresia receptorilor celulari ai TGF 1 (fig. 3).

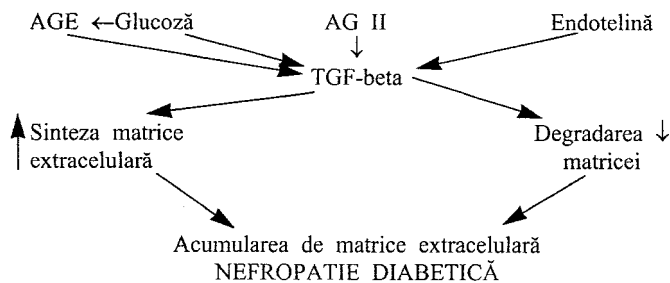


Fig. 3. - Rolul TGF-beta în patogeneza nefropatiei diabetice.

Ag II stimulează producția de colagen IV, via sinteza de TGF-beta, de către celulele mezangiale; de asemenea Ag II acționează sinergic cu mediul hiperglicemic, inhibând proteazele responsabile de turn-overul constituenților matricei extracelulare, în timp ce hiperglicemia crește expresia receptorilor celulari ai Ag II. AGE stimulează direct sinteza mezangială de TGF-beta, prin receptori specifici (RAGE). Macrofagele au receptori pentru AGE și care se leagă de proteinele AGE-modificate. Rezultă eliberarea unor factori variați, ca NO și interleukine. IL-1 produce proliferarea celulelor mezangiale și are rol major în producerea glomerulonefritelor mediate imun.

Mecanismele patogenice prezentate, relevante pentru dezvoltarea nefropatiei diabetice, au implicații terapeutice.

Cunoașterea tulburărilor metabolice, dependente de nivelul și durata hiperglicemiei, de căile metabolice ale glucozei, conduce la intensificarea controlului glicemic, ca parte esențială a tratamentului pacientului diabetic. Astfel, atât în DZ tip 1, cât și în tipul 2, intensificarea terapiei insulinice întârzie dezvoltarea afectării renale. Sunt în studiu inhibitorii ai AGE, care în experiment dau rezultate promițătoare.

Injuria renală mediată hemodinamic este o altă cale protegenică, cu implicații terapeutice. Medicația care scade tensiunea arterială sistemică și hipertensiunea glomerulară, are efecte renoprotective. Sistemul renin-angiotensină are aici un rol major. Inhibitorii ACE și antagoniștii recepto-

rilor de Ag II au efecte directe pe hemodinamica intrarenală, pe producția renală de citokină. Acest tip de medicație conferă renoprotecție, independent de acțiunea lor antihipertensivă sistemică.

Rolul patogenetic al factorilor de creștere și a citokinelor, demonstrat de studii, urmează să fie confirmat de cercetări terapeutice.

DIAGNOSTICUL DIFERENȚIAL

ND în etapa de IRC, când este prezentă HTA și proteinuria, poate fi confundată cu alte tipuri de nefropatii și alte cauze de IRC, mai ales că valorile glicemiei tind să se reducă, până la "normalizare" în IR cronică terminală.

Stenoza de arteră renală cu HTA, nefropatia ischemică și rinichiul ateroembolic, sunt eventualități din ce în ce mai frecvent întâlnite la diabetici. Mai mult de 1/3 din pacienții cu dilatații transluminale de artere renale sunt diabetici și nefropatia ischemică este din ce în ce mai frecvent diagnosticată, inițial prin metode imagistice (inegalitate renală, ex. Doppler renal evocator etc.). Insuficiența renală și HTA sunt asociațiile patologice cele mai frecvente în nefropatia ischemică, în timp ce proteinuria este minimă sau absentă.

Pacienții diabetici fac mai frecvent infecții ale tractului urinar complicate, adesea mai severe, evoluând până la necroză papilară sau microabcese intrarenale. Această situație se întâlnește mai ales când există obstrucție urinară sau polineuropatie autonomă. Posibilitatea infecției de tract urinar trebuie luată în considerare la pacienții diabetici, febrili, cu IR recentă sau rapid agravată.

Glomerulonefritele, în special GN membranoasă, par a fi mai frecvente la diabetici decât în populația generală. Posibilitatea unei boli renale nediabetice este suspectată dacă sedimentul urinar este de tip nefritic (cu proteinurie și hematurie), dacă rinichii sunt mai mici (sau chiar inegali) și dacă DZ este de descoperire recentă. Absența retinopatiei diabetice nu reprezintă un argument împotriva ND. Se apreciază că aprox. 20% din pacienții cu DZ tip 2 și proteinurie au o boală renală glomerulară nondiabetică.

Posibilitatea unei boli renale nediabetice la pacienții diabetici cu proteinurie, precum și dificultățile diagnosticului diferențial fac uneori necesară efectuarea unei biopsii renale. O nefropatie nondiabetică trebuie luată în considerare, în special, în câteva situații cu indicații acceptate pentru biopsie renală:

- absența retinopatiei, în special la diabeticii insulinodependenți cu proteinurie (concordanță nefropatie diabetică-retinopatie 85-99%); pentru DZ tip 2, rata concordanței este mai mică;
- hematurie macroscopică sau cilindrii hematici în sedimentul urinar;
- durata DZ tip 1 mai mică de 10 ani la debutul proteinuriei; studiile comparative clinico-morfologice au arătat că o proteinurie apărută pre-

coce la un diabet de tip 1, este foarte probabil rezultatul unei alte nefropatii decât al ND și, invers, o proteinurie apărută după o evoluție de 20 ani a DZ tip 1, are o probabilitate de aproape 100% de a fi expresia unei ND.

În general, însă, indicațiile de biopsie renală pentru suspiciunea de ND sunt rare în DZ tip 2 și excepționale în DZ tip 1, mai ales când IR este avansată.

TRATAMENT

Tratamentul ND a evoluat în ultimii ani, de când studiile controlate au arătat că, cel puțin pentru stadiile precoce ale bolii, microalbuminuric sau nefropatie incipientă, este posibilă oprirea deteriorării funcției renale sau chiar încetinirea progresiei bolii. Cunoașterea mecanismelor patogenice ale afectării renale în DZ (rolul hiperfiltrării, microalbuminuriei, HTA etc.) și a factorilor de risc pentru progresia bolii, au adus elemente științifice suplimentare în optimizarea tratamentului.

Există o strategie conservatoare (clasică) a terapiei care se aplică tuturor bolnavilor cu DZ și nefropatie și o strategie terapeutică de substituție renală pentru cazurile cu insuficiență renală terminală. Mijloacele terapeutice conservatoare și-au dovedit eficiența, mai ales dacă se aplică în etapele precoce ale bolii, odată cu descoperirea pacienților cu DZ și hiperfiltrare glomerulară sau microalbuminurie. Screeningul pacienților cu DZ pentru microalbuminurie și HTA reprezintă elemente minime pentru tratamentul cât mai precoce ale ND.

TERAPIA CONSERVATOARE A ND

Trei intervenții terapeutice majore și-au dovedit eficiența în ND: 1) ameliorarea controlului glicemic; 2) terapia antihipertensivă; 3) măsurile dietetice și în special restricția aportului de proteine (în cazul insuficienței renale). În afara acestora, pot fi necesare alte mijloace terapeutice generale sau specifice, care să reducă riscul global al pacientului diabetic (în special riscul cardiovascular).

1. **Ameliorarea controlului glicemic** este considerată ca un mijloc esențial de prevenire sau ameliorare a unei ND. Multiple studii epidemiologice au implicat hiperglicemia ca principalul element patogenic al complicațiilor cronice ale DZ - inclusiv al nefropatiei diabetice. Cercetările efectuate în diabetul experimental au confirmat că un control metabolic strict realizat prin insulină, o terapie intensivă sau transplantare de pancreas, normalizează hiperfiltrarea, hiperperfuzia și hipertensiunea capilară glomerulară și reduc rata excreției de albumină în urină.

Efectele favorabile ale îmbunătățirii controlului glicemic asupra dezvoltării sau progresiei ND, au fost dovedite pentru DZ tip 1, atât pentru prevenția primară, cât și pentru prevenția secundară. Studiul *Diabetes Con-*

trol and Complications Trial (DCCT) realizat pe un număr de peste 1400 pacienți cu DZ tip 1, a arătat că optimizarea controlului glicemic (terapie cu insulină pentru a realiza HbA1c de 7,5%) a redus cu 39% riscul de apariție al microalbuminuriei și cu 54% riscul de evoluție a microalbuminuriei spre stadiu clinic proteinuric.

Controlul intensiv al glicemiei s-a asociat cu o creștere de 2-3 ori a episoadelor hipoglicemice, necesitând terapie corespunzătoare.

Efectele îmbunătățirii controlului glicemic asupra ND din DZ tip 2, par de asemenea a fi favorabile. Studiul UKPDS a arătat că scăderea maximă a riscului de apariție a proteinuriei cu 25% a fost obținut prin combinarea optimă a terapiei hipoglicemiante (controlul intensiv al glicemiei) cu terapia antihipertensivă. Pentru scăderea maximă a riscului a fost necesară atingerea următoarelor obiective (ținte) metabolice: glicemie à jeun între 80-100 mg/dl; glicemie post prandială între 90-180 mg/dl.

În cazul unei ND avansate, cu proteinurie și insuficiență renală, ameliorarea controlului metabolic nu pare să influențeze semnificativ scăderea RFG, creșterea proteinuriei și a TA sistemice.

2. Tratamentul antihipertensiv. Creșterea TA este una din manifestările clinice importante ale ND; ea reprezintă în același timp un factor major de progresie a leziunilor renale și împreună cu diabetul un factor de risc major cardiovascular, mai ales în DZ tip 2. HTA, ca și profilul circadian anormal al TA, sunt strâns corelate cu prezența albuminuriei și cu riscul de progresie a bolii renale. Rolul patogen al asociației DZ-HTA împreună cu modificările de hemodinamică intrarenală (fenomenul de hiperfiltrare-hipertensiune intraglomerulară) justifică locul terapiei antihipertensive în DZ, în toate etapele de evoluție ale ND. Prezența microalbuminuriei sau proteinuriei (cu efectele lor posibil nefrotice, favorizând leziunile renale) face imperativ tratamentul antihipertensiv. Terapia antihipertensivă are astfel în ND un dublu obiectiv: de a reduce riscul de progresie a bolii renale (nefroprotecție) și de a reduce riscul cardiovascular (relativ înalt, cel puțin în DZ tip 2).

După majoritatea autorilor, la persoanele cu ND, tratamentul antihipertensiv este mai eficace, sub aspectul evoluției bolii, decât controlul glicemiei.

Inițial s-a arătat de către cercetătorii danezi, că tratamentul antihipertensiv cu betablocante și diuretice, a atenuat scăderea progresivă a funcției renale la pacienții cu DZ tip 1 și nefropatie. Ulterior aceleași rezultate au fost observate și pentru DZ tip 2. În ultimii ani a fost formulat termenul de "renoprotecție" care se referă la capacitatea unui grup de medicamente de a încetini sau opri progresia afectării funcționale renale spre IR avansată sau în termeni mai preciși, capacitatea de a preveni scăderea RFG sau de a reduce rata scăderii RFG, inclusiv reducerea microalbuminuriei și proteinuriei.

Studiul MDRD (*Modification of Diet in Renal Disease Study*) a fost primul care a randomizat subiecții cu boală renală, inclusiv ND, pen-

tru diferite nivele ale TA pentru a aprecia efectele acestora asupra progresiei bolii renale. Studiul a demonstrat că nivelele de TA sub 130/85 mmHg încetinesc progresia bolii renale la hipertensivii cu DZ tip 2 și că HTA accelerează rata declinului funcției renale la pacienții cu DZ tip 2 și proteinurie. În prezent se acceptă că tratamentul antihipertensiv încetinește progresia ND, astfel încât rata scăderii RFG poate fi redusă cu aprox. 50%, de la 10 ml/an la max. 5 ml/an. Acest efect depinde mai mult de reducerea TA per se (nivelul TA obținute) și nu în special de tipul de tratament antihipertensiv folosit.

Necesitatea tratamentului antihipertensiv la diabetici ridică probleme suplimentare:

- Care pacienți diabetici trebuie să primească tratament antihipertensiv?

- Care este nivelul "țintă" al TA, care realizează o renoprotecție maximă?

- Care dintre medicațiile antihipertensive sunt mai eficiente pentru nefroprotecție în DZ?

Pe baza experienței acumulate până în prezent, se pot formula unele concluzii.

Tratamentul antihipertensiv la diabetici trebuie să fie instituit precoce în caz de microalbuminurie, cu sau fără HTA; în caz de proteinurie cu sau fără HTA; la pacienții cu ND avansată și insuficiență renală. Unii autori recomandă tratament antihipertensiv moderat la diabeticii cu hiperfiltrare și fără microalbuminurie, chiar dacă TA este în limite normale. Evident trebuie tratată HTA la diabetici, chiar dacă microalbuminuria sau proteinuria sunt absente.

Obiectivele tratamentului antihipertensiv sunt de a realiza valori "țintă" specifice ale TA, de a stopa creșterea sau de a obține reducerea valorilor microalbuminuriei sau proteinuriei și de a ameliora parametrii funcționali renali (RFG, valori creatinină, uree).

Valorile "țintă" ale tratamentului antihipertensiv la diabetici, cu sau fără ND, s-au schimbat în ultimii ani. În ghidurile actuale ele sunt: TA clinică optimă 130/80 mmHg; ABPH (*ambulatory blood pressure monitoring*) sau "la domiciliu" 125/75 mmHg; în prezența proteinuriei > 1 g‰ sub 125/75 mmHg. Astfel de valori sunt mai ușor de obținut prin terapie combinată decât prin monoterapie.

Alegerea medicației antihipertensive la diabeticii cu HTA și/sau ND, este în prezent stabilită, deși clasic s-a afirmat că scăderea TA este mai importantă decât tipul de agent antihipertensiv folosit. Studiul prospectiv *UK Prospective Diabetes Study* a găsit o eficacitate similară pentru betablocante și ACE-I, la pacienții cu DZ tip 2, dar grupul de pacienți urmăriți aveau puține complicații renale.

În prezent se acceptă că ACE-I și blocanții receptorilor de Ag II (cel puțin losartan și irbesartan) au proprietăți renoprotective specifice la pacienții cu boală renală diabetică sau nediabetică și proteinurie. Acest tip

de medicație prezervă structura și funcția renală, independent de acțiunea lor antihipertensivă. Mecanismele de acțiune hemodinamice și nonhemodinamice ale ACE-I la nivel renal, explică rezultatele superioare obținute în ND, care au impus ACE-I ca primă linie de tratament în HTA la diabetici (cu sau fără ND) (tabelul VI).

TABELUL VI

Modul de acțiune al ACE-I ca agenți renoprotectivi

Scăderea TA sistemică

Reducerea presiunii intraglomerulare prin reducerea vasoconstricției arterei eferente

Reducerea microalbuminuriei sau proteinuriei indirect prin modificări hemodinamice și direct prin acțiunea pe MBG (modificarea barierei membranei)

Reducerea proliferării, hipertrofiei, expansiunii matricei extracelulare și sintezei de citokine și factori de creștere (efect direct pe creșterea celulelor mezangiale și matricei extracelulare)

Efect inhibitor pe Kininase II și creșterea bradikininei în circulația renală

Efectele benefice ale ACE-I au fost demonstrate de numeroase studii folosind diverse tipuri de ACE-I: captopril, enalapril, ramipril, lisinopril, benazepril, fosinopril. Rezultate favorabile în prevenirea progresiei afecțiilor renale au fost constatate în: DZ tip I cu microalbuminurie sau nefropatie clinică (cu sau fără HTA); DZ tip II cu microalbuminurie sau nefropatie clinică (cu sau fără HTA); HTA esențială cu microalbuminurie sau proteinurie și în bolile renale nondiabetice, primitive sau secundare cu proteinurie.

Nu este încă stabilit dacă este necesară administrarea de ACE-I în DZ tip 2 normotensiv și normoalbuminuric, pentru eventuala prevenire a afectării renale, dar unii autori au semnalat în acest caz reducerea riscului pentru dezvoltarea microalbuminuriei. La diabeticii cu insuficiență renală cronică, ACE-I sunt indicați în mod curent, efectele favorabile înregistrându-se prin scăderea proteinuriei, scăderea ratei creșterii în timp a creatininei serice și întârzierea intrării în programe de dializă.

Pe baza unor studii mari observaționale, s-a sugerat că nu există diferențe esențiale în inițierea, progresia și răspunsul la tratament în ND incipientă sau clinică între tipul 1 și 2 de DZ. Totuși, heterogenitatea DZ tip 2 aduce unele nuanțe. Astfel, datele privind eficiența ACE-I pe rata progresiei ND în DZ tip 2 nu sunt atât de clare ca în DZ tip 1, pentru că rezultatele unor studii sunt contradictorii. Cu toate acestea ACE-I rămân medicația de primă alegere în DZ tip 2 cu HTA, cu sau fără nefropatie. Efectele renoprotective ale ACE-I se exercită atât în ND cât și în nefropatiile nondiabetice.

Rezultate promițătoare în nefropotecție la diabetici s-au obținut în ultimii ani și cu blocați ai receptorilor Ag II: losartan, valsartan, irbesartan. Pe lângă controlul TA "sartanii" reduc proteinuria, rata de scădere a RFG și întârzie progresia IRC. Au un efect mai complet pe SRA decât ACE-I, o toleranță excelentă și efecte adverse minime. Sartanii pot înlocui

în nefroprotecție ACE-I, când aceștia sunt contraindicați sau produc efecte adverse intolerabile.

Blocanții canalelor de calciu (Bl Ca), sunt folosiți adesea pentru renoprotecție, ca monoterapie sau în asociere cu ACE-I. Ei au efecte antihipertensive, dar și efecte pe structurile vasculare și glomerulare: ameliorază permeabilitatea glomerulară și reduc proteinuria (mai puțin decât ACE-I); reduc formarea de radicali liberi de oxigen; reduc vasoconstricția produsă de endotelina 1 și stimulează eliberarea de NO; în final, reduc mecanismele de producere a glomerulosclerozei. Efectele Bl Ca pe hemodinamica intrarenală sunt diferite de cele ale ACE-I. Bl Ca (DHP și non DHP) dilată artera aferentă și pot produce o creștere a presiunii de filtrare glomerulară, deoarece nu au efect pe artera eferentă (DHP) sau au numai un efect parțial pe acesta (non DHP). DHP abolesc autoreglarea renală pe când non DHP o conservă (cel puțin parțial); în acest fel fenomenul de hipertensiune glomerulară și hiperfiltrare este controlat de non DHP și nu de DHP.

În mai multe studii, non DHP au avut efecte favorabile pe reducerea proteinuriei, aproape similare cu cele ale ACE-I. În prezent se acceptă că protecția renală în ND este evidentă cu non DHP (verapamil, diltiazem) pe când DHP au efect renal numai prin scăderea TA sistemice și numai dacă au fost realizate niveluri țintă optime.

La diabetici HTA este adesea rezistentă la monoterapie și este necesară terapie combinată. Aproximativ 30% din pacienții hipertensivi cu DZ, necesită 3 sau mai multe medicamente antihipertensive în combinații. Combinațiile mai eficiente, inclusiv în cazul ND, sunt ACE-I plus Bl Ca; ACE-I plus diuretice; ACE-I plus betablocante.

Combi-nația ACE-I și non DHP (verapamil, diltiazem) realizează un control mai bun al HTA și are o acțiune potențial nefroprotectivă adițională. Are, de asemenea, o tolerabilitate și complianță mai bună și posibil efecte metabolice benefice pe rezistența la insulină. La pacienții cu DZ tip 2 și nefropatie, ACE-I și Bl Ca s-au dovedit superiori betablocantelor, în reducerea proteinuriei și atenuarea descreșterii clearance-ului la creatinină.

Asociația ACE-I și diuretice este adesea necesară în DZ, cu sau fără nefropatie, având în vedere că HTA la diabetici este volum-sensibilă. Diureticele interferă cu sensibilitatea la insulină, dar efectul este moderat la doze mici și când sunt administrate în combinații cu ACE-I.

3. Restricția aportului de proteine. Rolul compoziției dietei asupra funcției renale este cunoscut de mult. Datele experimentale relativ recente au demonstrat că restricția dietetică de proteine reduce proteinuria, expansiunea mezangială și protejează funcția glomerulară și, dimpotrivă, aportul proteic excesiv accelerează deteriorarea funcției renale.

La pacienții cu DZ tip 1 normoalbuminurici, reducerea aportului de proteine la aprox. 0,8 kg corp/zi, a produs o reducere cu 20% a RFG și a FF (fracției de filtrare), reducere mai importantă la pacienții cu hiperfiltrare. Reducerea microalbuminuriei și a proteinuriei - de asemenea - a fost consemnat în cazul dietei hipoproteice la pacienți cu ND și DZ tip 2, efect independent de controlul glicemic și de valorile TA.

În prezent, există un consens general de recomandare a unei diete cu un aport proteic de 0,8 g/kg corp/zi (aprox. 10% din totalul caloric), la pacienții cu nefropatie confirmată. Totuși, s-a sugerat că și o restricție suplimentară de proteine (0,6 g/kg corp/zi) se poate dovedi folositoare, pentru încetinirea scăderii GFR la pacienții la care acest parametru începe să scadă.

Prescrierea dietelor hipoproteice pe termen lung, la pacienții diabetici, poate fi urmată de denutriție (malnutriție proteică) și de scăderea aderenței bolnavilor la acest tip de dietă. În general denutriția apare la un aport dietetic de proteine mai mic de 0,6 g/kg corp/zi, în ciuda creșterii compensatorii a aportului caloric pe seama hidraților de carbon. De obicei, scăderea aportului proteic accentuează anorexia, ceea ce duce la scăderea ingestiei și intrarea într-un cerc vicios.

TERAPIA DE SUBSTITUȚIE RENALĂ

Terapia de substituție renală în ND ajunsă în etapa de IRC terminală - prin metode de epurare extrarenală sau transplant renal - s-a impus în ultimul deceniu. Creșterea proporției de pacienți diabetici acceptați în programele de substituție renală cronică a crescut progresiv și reprezenta în 1997 în S.U.A., aprox. 41,8% din totalul pacienților nou acceptați în astfel de programe.

Există 3 metode de substituție renală cronică: hemodializa (HD), dializa peritoneală continuă ambulatorie (DPCA) și transplantarea renală. Fiecare din cele 3 metode au avantaje, limite și factori care influențează alegerea uneia din ele la pacienții diabetici cu IRC terminală (tabelul VII).

TABELUL VII

Factorii care influențează alegerea metodei de substituție renală cronică la pacienții diabetici cu IRC terminală (după Friedman E.D., 2000 modificat)

Metodă	DPCA	ND	Transplant (R+P)
Comorbiditate	Fără limitări	Neuropatie severă	Risc CV crescut
Vârsta	Fără limitări	Fără limitări	Excludere (arbitrară)
Probabilitatea reabilitării complete	Rară (aproape exclusă)	Rară	Frecventă, cu grefe funcționale
Mortalitatea (vs nedietetici)	Mult crescută	Relativ crescută	Aproape identică
Supraviețuirea la 1 an	75%	75%	>90%
Supraviețuirea la 10 ani	Rară	<10%	20-25%
Progresia complicația DZ	Frecventă + agravarea dislipidemie	Încetinită	Vindecă IRC normalizează metabolismul glucidic
Avantaje	Ambulator: normalizează echilibrul hidric	Eficiență bună	
Dezavantaje specifice	Peritonită	Complicații CV majore	Terapie de imunosupresie
Costuri	Obezitate	Cele mai mari	Mari în primul an
	Cele mai reduse		

Metodele de epurare extrarenală, de regulă, sunt primele metode folosite, înaintea deciziei de transplantare. Alegerea uneia din modalitățile de epurare (HD sau DPCA) nu este până în prezent riguros reglementată și este în bună parte decisă de factorii individuali ai pacientului. Hemodializa este preferată în S.U.A. (72%) și Japonia (96%), pe când DPCA tinde să devină metoda preferată în Europa.

Hemodializa este metoda cea mai frecvent folosită pentru tratamentul ND cu IRC terminală, deși ridică mai multe probleme decât DP. Conform recomandărilor actuale (*International Society of Nephrology - ISN*), dializa trebuie inițiată mai precoce la pacienții diabetici, la o valoare a RFG (determinată prin clearance-ul la creatinină endogenă) de 15 ml/min, moment care este adesea pierdut. Accesul vascular este mai dificil la diabetici, din cauza leziunilor aterosclerotice precoce sau avansate, a calcificărilor vasculare sau a capitalului venos parțial compromis de multiple spitalizări. Este recomandată astfel, efectuarea fistulei vasculare mai precoce, când creatininemia atinge valori de aprox. 6 mg/dl. Utilizarea de preferință a dializatului cu glucoză, efectuarea de ședințe de HD mai lungi, controlul regulat al glicemiei, sunt exigențe minime pentru o HD eficientă.

Unele probleme sunt, de asemenea, particulare în HD la pacienții cu ND: controlul metabolic este adesea dificil; malnutriția, de cauze multiple, este o problemă la diabeticii dializați; HTA tinde să fie mai frecventă, necesitând o terapie combinată antihipertensivă, adesea cu eficacitate limitată; hipotensiunea intradialitică, relativ frecventă, crește riscul de deces cardiac, în special la vârstnici. În sfârșit riscul accidentelor coronariene, adesea silențioase, este de cel puțin 3 ori mai mare decât la persoanele nondiabetice.

Dializa peritoneală continuă ambulatorie tinde să devină metoda de epurare extrarenală preferată, în ND cu IRC terminală. Evitarea problemelor legate de abordul venos, controlul mai ușor al TA, fac ca metoda să fie aleasă la diabeticii cu instabilitate cardiovasculară. La diabetici, DP se asociază frecvent cu o creștere semnificativă în greutate, datorită balanței energetice pozitive (absorbția glucozei prin peritoneu).

Alegerea metodei de epurare extrarenală este determinată și de alți factori, dintre care complicațiile directe legate de metodă sau durata supraviețuirii reprezintă elemente importante. Alegerea dintre cele două metode de epurare extrarenală se face, în mare parte, pe baze individuale.

Evoluția pacienților incluși în programele de epurare extrarenală este mediocră, mai bună dacă introducerea HD sau DPCA s-a făcut în timp optim, și complicațiile extrarenale ale pacientului diabetic nu sunt severe. Hemodializa nu afectează istoria naturală a complicațiilor macrovasculare și microvasculare, retinopatia putând chiar să progreseze. Mortalitatea deosebit de mare până în urmă cu 10 ani, s-a redus progresiv, apropiindu-se de cea a pacienților dializați nondiabetici. La 5 ani, rata de supraviețuire a pacienților dializați, diabetici și nondiabetici, variază în raport cu eficiența sistemelor de asistență medicală, între 25-50% pentru diabetici vs 40-70% pentru nondiabetici.

Factorii predictivi pentru supraviețuirea/mortalitatea pacienților diabetici dializați sunt importanți pentru identificarea pacienților cu risc crescut. Astfel, mortalitatea cardiovasculară este puternic influențată de antecedentele de boală cardiacă ischemică sau de simptomatologia severă de polineuropatie și fumat. Cauzele cardiovasculare de deces ale dializaților (în special infarctul miocardic acut) reprezintă aproape 60-65% din totalul deceselor, restul fiind datorate în special infecțiilor.

Controlul glicemic la dializați este, de asemenea, extrem de important; un control glicemic precar în perioada predialitică este asociat cu rate crescute ale mortalității, atât la pacienții hemodializați, cât și la cei tratați cu DPCA. Menținerea valorilor Hb A1c la valori sub 7,5% se asociază cu rate mai mari de supraviețuire la 5 ani.

Prognosticul vital și calitatea vieții pacientului diabetic dializat sunt date de complicațiile macrovasculare și microvasculare, care progresează cu toată ameliorarea supraviețuirii dată de metodele de epurare extrarenală.

Transplantarea renală este metoda optimă de tratament pentru pacienții diabetici cu ND și IRC terminală. În S.U.A. aprox. 20% din diabetici cu IRC terminală primesc un transplant renal. De la introducerea noilor medicații imunosupresive și folosirea noilor generații de anticorpi, rezultatele transplantării renale la diabetici s-au ameliorat semnificativ. Cu toate statisticile încurajatoare, supraviețuirea pacienților diabetici și a grefei renale, este inferioară celei semnalate la nondiabetici. Într-un stadiu de urmărire a pacienților transplantați, supraviețuirea la 10 ani a pacientului și a grefei a fost de 40% și 32%, respectiv pentru pacienții diabetici, versus 61% și 51% pentru nondiabetici.

Supraviețuirea mai redusă la pacienții diabetici, se datorează excesului de mortalitate datorită bolii macrovasculare produse de diabet.

Transplantul renal izolat nu realizează decât parțial vindecarea ND, întrucât posttransplant persistă "mediul diabetic" generator de complicații, iar complicațiile macrovasculare ale DZ își continuă evoluția lor naturală. O alternativă mai bună, dificil de realizat, este transplantul combinat de rinichi și pancreas. Transplantarea pancreatică reduce recurența nefropatiei diabetice pe grefa renală și are un impact pozitiv pe nefropatia diabetică. Efectele transplantării combinate asupra complicațiilor macrovasculare ale diabetului, nu sunt, până în prezent, evaluate.

TRATAMENTE DE PERSPECTIVĂ

Cunoașterea tot mai aprofundată a mecanismelor implicate în patogenza ND, a permis în ultimii ani dezvoltarea de noi direcții terapeutice, care vizează principalele verigi metabolice, hormonale și hemodinamice ale acestui proces.

Inhibitorii glicozilării au dat rezultate experimentale promițătoare. Aminoguanidina acționează prin fixarea ireversibilă a intermediarilor car-

boxilici rezultați din primele faze ale glicozilării proteinelor. În experiment aminoguanidina s-a dovedit a fi eficientă în încetinirea progresiei nefropatiei, neuropatiei și complicațiilor oculare a DZ. Compușii de thiazolium (PTB și ALT 711) acționează prin desfacerea legăturilor covalente dintre proteinele glicozilate, chiar în fazele tardive ale procesului, împiedicând acumularea de AGE, al căror rol patogen în producerea nefropatiei este dovedit.

Sistemul protein kinazei C are un rol esențial în procesul microinflamației glomerulare din ND, prin stimularea sintezei colagenului IV și eliberarea TGF-beta. S-a demonstrat experimental că inhibitorii specifici ai sistemului protein-kinazei C scad semnificativ aceste modificări, precum și hiperfiltrarea glomerulară, albuminuria și expansiunea mezangială.

Modularea axului hormon de creștere (GH) - IGF poate reprezenta de asemenea o cale terapeutică patogenică. Analogii de somatostatina, cum sunt octreotidul și lanreotidul, au rol de a contracara efectele nivelurilor înalte de GH circulant depistate în DZ precoce, hormon probabil implicat în hipertrofia glomerulară și hiperfiltrare. În experiment, acești analogi previn hipertrofia glomerulară și în asociere cu ACE-I au și un efect antiproteinuric.

Acțiuni promițătoare similare au și antagoniștii receptorilor pentru GH.

ALTE MANIFESTĂRI DE BOALĂ RENOURINARĂ LA DIABETICI

Infecțiile tractului urinar. Infecțiile tractului urinar (ITU) au fost semnalate mai frecvent la diabetici, datorită, în parte, inflamației și fibrozei interstițiale renale găsite la examenele morfologice. Datele clinice arată că femeile cu DZ și în special gravidele, au o incidență mai mare a bacteriuriei asimptomatice. De asemenea, diabeticii au o incidență mai mare a infecțiilor tractului urinar superior. O mare parte din ITU rămân asimptomatice și necomplicate, dar uneori pot evolua complicat, cu pielonefrită acută severă, necroză papilară, abces perinefretic.

Bacteriologia ITU la diabetici nu este semnificativ diferită de cea semnalată la nondiabetici, în sensul predominenței infecției cu *Escherichia coli*. Unii autori au semnalat infecții urinare mai frecvente cu specii de *Klebsiella* și specii de *Candida*.

ITU pot să apară și la persoane cu ND; în raport cu tipul clinic, ele produc agravarea afectării funcționale renale.

Disfuncția autonomă a vezicii urinare. Neuropatia autonomă a vezicii urinare produce disfuncție vezicală la aprox. 25% dintre pacienții cu DZ tip 2 și cu o incidență mai mare în DZ tip 1. Cistopatia diabetică evoluează relativ asimptomatic.

Prima anomalie semnalată este diminuarea senzației de distensie vezicală - când vezica urinară este plină - datorită afectării fibrelor proprioceptive. Ca rezultat, micțiunea se produce la volume vezicale din ce în ce mai mari, cu contracții mai slabe și cu volumul rezidual vezical crescând.

Cu progresia cistopatiei apar reducerea frecvenței micțiunilor, incontinența urinară și infecția urinară.

Diagnosticul disfuncției autonome vezicale se face prin examen clinic, prin ecografia tractului urinar și cistometrograma. Infecția urinară recurentă la un vechi diabetic trebuie suspectată de disfuncție vezicală, după eliminarea altor cauze comune.

Tratamentul cistopatiei autonome diabetice, în raport cu severitatea tulburărilor, se poate face prin: 1) creșterea frecvenței urinării, la 3-4 ore, cu golirea cât mai completă a vezicii urinare; 2) cateterism vezical intermitent și tratament cu medicamente parasimpatomimetice (bethanecol), pentru a reduce distensia vezicală și a restaura funcția detrusorului vezical; 3) eventual medicație alfa blocantă adrenergică în caz de disfuncție a sfincterului intern; 4) cateterizarea pe termen lung a vezicii urinare și tratamentul complet al ITU.

Insuficiența renală acută (IRA) la diabetici este o complicație relativ rară, dar cu prognostic sever. Ea poate surveni în multiple circumstanțe etiologice.

Administrarea de substanțe de contrast pentru explorări radiologice - imagistice (urografie, coronarografie, angiografii diverse etc.) la diabetici, dar mai ales în condiții de ND, poate conduce la IRA. În cazul afectării funcționale moderate-severe (creatinina serică peste 200 mol/l) riscul de IRA este deosebit. Toxicitatea directă a substanței de contrast, deshidratarea, sunt factorii care determină riscul, în afara disfuncției renale anterioare, folosirii produșilor iodați.

Cetoacidoza diabetică este foarte rar cauză de IRA. În schimb, coma diabetică hiperosmolară, în condiții de depleție extremă de volum sau rabdomioliză, poate evolua cu IRA.

Necroza papilară acută, asociată cu infecția urinară la diabetici poate determina IRA. Severitatea infecției urinare și virulența germenilor, pielonefrita acută asociată, necroza papilară propriu-zisă și, eventual, obstrucția ureterală sunt factorii patogenici importanți ai IRA.

În sfârșit, tromboza arterială renală, pe o leziune preexistentă de aterotromboză stenoizantă, în special la diabeticii vârstnici cu boala macrovasculară cu multiple localizări, poate determina IRA. Uneori, deteriorarea severă funcțională renală este urmarea unui tratament cu ACE-I la diabetici, cu leziuni de ateroscleroză renală stenoizantă.

BIBLIOGRAFIE SELECTIVĂ

- BAKRIS G. L., WEIR M. R., DE QUATRO V. et al - Effects of an ACE inhibitor calcium antagonist combination on proteinuria in diabetic nephropathy, *Kidney Int.*, 1998, 54, 1 283-1 289.
- BARNES D. J., PINTO J. R., VIBERTI G. C. - The patients with diabetes mellitus. In "Oxford Textbook of Clinical Nephrology", Ed. Davison A. M. et al, Second Edition, 1998.

- COOPER M. E. - Pathogenesis, prevention and treatment of diabetic nephropathy, *Lancet*, 1999, 352, 213-219.
- GHERASIM L., ILIEȘIU ADRIANA - Medicația antihipertensivă și renoprotecția, *Rev. Rom. Cardiologie*, 2001, XIV (1), 9-17.
- HUNSICKER L. G. et al - Predictor of the progression of renal disease in the Modification of Diet in Renal Disease Study, *Kidney Int.*, 1997, 51, 1 908-1 919.
- ISMAIL N., BECKER S., STREZELCZYK P., RITZ E. - Renal disease and hypertension in non insulin-dependent diabetes mellitus. *Kidney Int.*, 1999, 55, 1-28.
- KROLEWSKI A. S. - Genetics of diabetic nephropathy: evidence for major and minor gene effects, *Kidney Int.*, 1999, 55, 1 852-1 896.
- LEWIS E. J., HUNSICKER L. G., BAIN R. P. et al - The effect of angiotensin-converting-enzyme inhibition on diabetic nephropathy. The Collaborative Study Group, *New Engl. J. Med.*, 1993, 329, 1 456-1 462.
- MC LENNAN S. V., DEATH A. K., FISHER E. J. et al - The role of the mesangial cell and its matrix in the pathogenesis of diabetic nephropathy. *Cellular & Molecular Biology*, 1999, 45, 123-135.
- MOGENSEN C. E. - The kidney and hypertension in diabetes mellitus; 4-th ed. Kluwer Academic Publ., 1998.
- MOGENSEN C. E. - Combined high blood pressure and glucose in type 2 diabetes: double jeopardy (Editorial), *BMJ* 1998, 317, 693-694.
- MOGENSEN C. E. - Microalbuminuria, blood pressure and diabetic renal disease: origin and development of ideas, *Diabetologia*, 1999, 42, 163-285.
- OSTERBY R., GALL M., SCHMITZ A. et al - Glomerular structure and function in proteinuria type 2 diabetic patients, *Diabetologia*, 1993, 36, 1 064-1 070.
- PARVING H. H. - Renoprotection in diabetes: genetic and nongenetic risk factors and treatment, *Diabetologia*, 1999, 41, 745-759.
- PARVING H. H., OSTERBY R., ANDERSON P. W. et al - Diabetic nephropathy - In "The Kidney" Ed. Brenner B. M., Fifth Ed., 1996.
- POULSEN P. L., HANSEN K. W., MOGENSEN C. E. - Ambulatory blood pressure in the transition from normo to microalbuminuria. A longitudinal study in IDDM patients, *Diabetes*, 1994, 43, 1 248-1 253.
- RITZ E., MOGENSEN C. E., CORDONNIER D. J. - Chronic renal failure due to diabetes mellitus. In "Oxford Textbook of Clinical Nephrology". Ed. Davison A. M. et al, Second Edition, 1998.
- RITZ E., ORTH S. R. - Nephropathy in patients with Type 2 Diabetes Mellitus, *NEJM*, 1999, 341 (15), 1 127-1 133.
- ROSSING P., HOUGAARD P., BORCH-JOHANSEN K., PARVING H. - Risk factors for mortality in IDDM patients, a 10 years observational follow up study, *BMJ*, 1996, 313, 779-784.
- RUGGENENTI P., SCHIEPPATI A., REMUZZI G. - Progression, remission, regression of chronic renal diseases, *Lancet* 2001, 357, 1 601-1 608.
- ***UK Prospective Diabetes Study Group - High blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes: UKPDS. *BMJ*, 1998, 317, 703-715.

CAPITOLUL XIII

AFECTĂRILE RENALE ÎN BOLI GENERALE ȘI NEOPLAZII

Prof. Dr. L. GHERASIM, Dr. ANA MARIA VLĂDĂREANU

Rinichiul în sarcoidoză	396	Patogenia nefropatiei	408
Afectarea renală	396	Tablou clinic	409
Nefrocalcinoza și nefrolitiaza	396	Evoluția și prognosticul ...	410
Nefrita interstițială granulomatoasă	397	Tratament	410
Afectarea glomerulară în sarcoidoză	398	Nefropatia din macroglobulinemia Waldenström	411
Tratamentul	398	Determinările renale	411
Amiloidoza renală	399	Tabloul clinic	412
Clasificarea amiloidozei ...	400	Tratamentul determinărilor renale	412
Determinările renale ale amiloidozei	400	Rinichiul în gamapatiile monoclonale benigne	412
Amiloidoza primară	400	Manifestările renale ale GMB	413
Amiloidoza secundară	401	Determinări renale în crioglobulinemie	413
Amiloidoza asociată cu diabet	401	Tablou clinic	414
Amiloidoza ereditară	401	Manifestările clinice generale	414
Tablou clinic	402	Determinările renale	414
Proteinuria	402	Hipertensiunea arterială	414
Sindromul nefrotic	402	Insuficiența renală acută oligurică	414
Poliuria	402	Evoluția bolii renale	414
Insuficiența renală severă și uremie	403	Date de laborator	415
Morfopatologie	403	Morfopatologie. Patogenie	415
Diagnostic	404	Patogenia afectării renale	416
Diagnosticul pozitiv	404	Tratament	416
Diagnosticul diferențial	405	Obiectivele tratamentului	416
Evoluție, complicații, prognostic	405	Metodele folosite	416
Tratament	406	Rinichiul în neoplazii	417
În amiloidoza primară	406	Efectele directe ale neoplaziilor	417
În cazul amiloidozei secundare	406	Efectele indirecte	417
Rinichiul în mielomul multiplu	406	Tratamentele antineoplazice	417
Manifestările renale ale mielomului multiplu	407	Glomerulopatii asociate tumorilor maligne	417
Rinichiul mielomatos	407	Tipurile morfopatologice ..	417
Morfopatologie. Patogenie	407	Tablou clinic	419

Patogenie	419	Cisplatin	422
Amiloidoza în neoplazii	420	Preparatele de nitrosouree	422
Afectarea renală în limfoame și leucemii	420	Ifosfamida	423
Corelații morfoclinice	421	Metotrexatul	423
Patogeneza glomerulopatiilor	421	Unele antibiotice	423
Nefrotoxicitatea medicamentelor antineoplazice	421	Sindromul de liză tumorală	423
		Bibliografie selectivă	425

RINICHIUL ÎN SARCOIDOZĂ

Sarcoidoza este o boală multisistemică, de etiologie necunoscută și cu patogenie imună. Elementul histologic definitoriu îl reprezintă granulomul sarcoid, format în porțiunea sa centrală din celulele epitelioid, printre care se găsesc celulele gigante, înconjurate de limfocite și macrofage, în asociație cu diverse grade de fibroză. Celulele gigante conțin incluziuni de diverse tipuri - nespecifice - iar limfocitele sunt în principal limfocite T. Granulomul sarcoid este necazeificat, dar nu definește boala decât în asociere cu manifestările multisistemice.

Cele mai cunoscute manifestări ale sarcoidozei sunt cele intratoracice (pulmonare, ganglionare, rar pleurale). Determinările extratoracice sunt numeroase și explică caracterul sistemic al bolii. Cele mai frecvente localizări ale leziunilor din sarcoidoză, în afară de cele intratoracice, sunt: ganglionii periferici, ochii, tegumentul, ficatul și splina, miocardul, osul și articulațiile, sistemul nervos. Diagnosticul de sarcoidoză se face prin identificarea clinică a unor determinări sistемice caracteristice, prin IDR la tuberculină negativă sau pe testul Kweim-Silzbach pozitiv și pe prezența granulomului sarcoidozic (necazeificat) la examenul biopsic.

Afectarea renală în sarcoidoză este relativ mai rară, față de alte determinări sistемice ale bolii; ea este apreciată între 10-15% depinzând de metoda de diagnostic: datele clinice, biopsia renală sau necropsia.

De obicei manifestările renale apar în cadrul unei sarcoidoze cunoscute, cu determinări pulmonare și/sau sistемice și hipercalcemie; foarte rar afectarea renală este izolată, precedând alte localizări ale sarcoidozei, cu luni înainte de diagnosticul bolii.

În sarcoidoză se pot întâlni 3 tipuri de afectări renale, izolate sau în combinație: *nefrocalcinoza și nefrolitiaza, nefrita interstițială granulomatoasă, glomerulonefrite secundare*. Insuficiențele tubulare de diverse tipuri și insuficiența renală cronică sunt manifestările clinico-biologice cele mai comune ale afectării renale în sarcoidoză; frecvent, însă, determinările renale sunt asimptomatice și sunt descoperite numai la o explorare amănunțită.

Nefrocalcinoza și nefrolitiaza din sarcoidoză sunt manifestări clasice; nefrocalcinoza radiologică s-ar întâlni la 5% din pacienți, pe când nefrolitiaza, adesea responsabilă de o nefropatie obstructivă, la 10% din cazuri. Ambele sunt urmarea modificărilor metabolismului calciului, în sen-

sul hipercalcemiei și hipercalcituriei. Se apreciază că hipercalcemia este mai frecventă (între 7,5% și 65%) decât hipercalcemia (între 2,5% și 17%). În prezent modificările metabolismului calcic sunt corelate de creșterea concentrației serice de 1,25-dihidroxitamina D_3 sau calcitriol. Granulomul sarcoidozic este sediul producției de calcitriol, macrofagele având o activitate de 1 alfa-hidroxilare, convertind 25-(OH)- D_3 la 1,25-(OH) $_2$ - D_3 (calcitriol). Efectele eliberării de calcitriol pe homeostazia calcică se corelează cu activitatea bolii și extensia procesului inflamator. Creșterea concentrației de calcitriol circulant este responsabilă de creșterea absorbției interstițiale de calciu și foarte posibil de resorbția osoasă a acestuia (fig. 1).

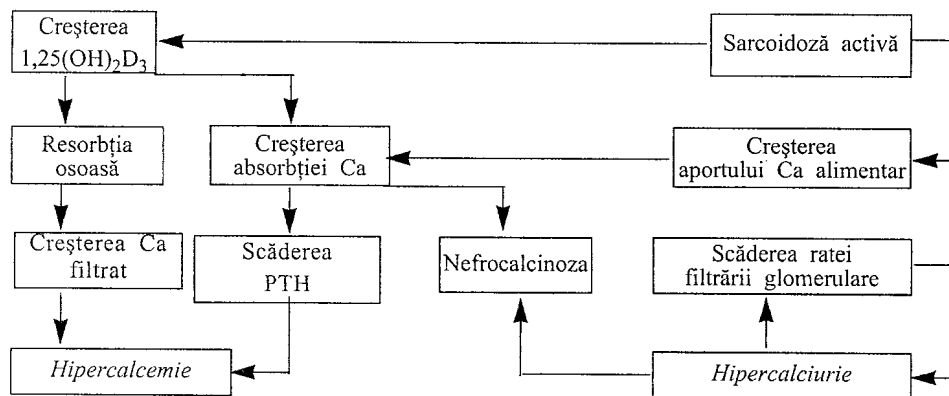


Fig. 1 - Mecanismele modificărilor metabolismului calciului în sarcoidoză (după Kenouch S., 1998).

Consecințele renale ale hipercalcemiei și hipercalcituriei sunt funcționale și structurale. Rata filtrării glomerulare scade prin efectul hipercalcemiei pe hemodinamica glomerulară. Epiteliul tubular se încarcă cu calciu, în special la nivelul tubilor colectori, și de asemenea calciul se precipită în interstițiu. Endotubular se formează calculi, cu efecte obstructive. Când modificările morfologice se extind, se constituie o nefropatie interstițială, care asociază depunere de cristale de calciu, fibroză, atrofi tubulară și eventual leziuni vasculare.

Modificările de nefrocalcinoză se pot asocia histologic cu nefrita interstițială granulomatoasă (sarcoidozică).

Nefrita interstițială granulomatoasă are o prevalență variată, între 15-40% pentru cazurile biopsiate și între 7% și 13% pentru cele necropsiate. Ea se caracterizează prin prezența de granuloame sarcoidozice în interstițiu renal, în număr variabil, în cortex și/sau interstițiu. Structura histologică a granuloamelor este tipică. În raport cu extensia lor pot apărea degenerescență și atrofi tubulară, fibroză interstițială și leziuni arteriolare.

Foarte rar, infiltrarea granulomatoasă a rinichilor este deosebit de mare, realizând nefromegalie, uni- sau bilaterală, cu aspect pseudotumoral.

Astfel de cazuri ridică probleme de diagnostic cu rinichiul polichistic sau cu o tumoră renală.

Consecința cea mai directă a nefritei interstițiale granulomatoase în asociație cu nefrocalcinoza este *insuficiența renală*. Aceasta se instalează acut foarte rar, de obicei însă progresează încet în luni sau ani. Târziu, poate apărea HTA, când se produce nefroscleroza secundară.

De regulă, nefrita interstițială granulomatoasă este asimptomatică. Pot fi prezente: proteinurie minimă (cu aspect tubular), cilindri leucocitari sau granuloși sau anomalii tubulare. *Tulburările funcției tubulare* s-ar găsi la aprox. 50% din pacienții investigați. Ele sunt urmarea leziunilor interstițiale (granulomatoase, nefrocalcinoza) și posibil și a hipercalcemiei și hipergamaglobulinemiei. Se pot găsi: glicozurie ortoglicemică (diabet renal), sindrom Fanconi, pierdere urinară de K^+ sau Na^+ , scăderea capacității de concentrație a urinei până la diabet insipid nefrogen, acidoză tubulară distală sau proximală.

Afectarea glomerulară în sarcoidoză este foarte rară. Prezența anomaliilor de imunitate celulară și umorală din sarcoidoză predispozează la dezvoltarea unor glomerulopatii prin mecanism imun. *Glomerulopatia membranoasă* pare a fi tipul morfologic cel mai întâlnit; ea se poate asocia cu o nefropatie interstițială granulomatoasă. Au fost semnalate și alte forme de glomerulopatii: proliferative, scleroză glomerulară focală și segmentară, glomerulonefrite cu depunere de IgA.

Diagnosticul afectărilor glomerulare din sarcoidoză se face pe baza investigațiilor comune; biopsia renală și studiile de imunofluorescență pot ajuta la excluderea unor tipuri etiologice și imunologice de glomerulopatie.

Tratamentul de elecție al nefrocalcinozei și nefritei interstițiale granulomatoase îl reprezintă corticosteroizii, administrați pe termen lung. Glucocorticoizii blochează sinteza extrarenală de calcitriol prin inhibarea activității 1 alfa-hidroxilazei macrofagice și prin supresia activității imune a macrofagelor. Prednisonul, în doze relativ mici (inițial 40 mg/zi, apoi scăzând progresiv, eventual cu administrare la 2 zile), are un efect relativ rapid pe calciul seric și pe funcția renală. Excreția urinară de calciu scade, pe când excreția fecală crește. În nefrocalcinoza din sarcoidoză, durata tratamentului este variată, până la câteva luni și depinde de răspunsul calcemiei și calciuriei. În nefrita interstițială granulomatoasă, corticoterapia trebuie menținută minim un an. Sub tratament ameliorarea funcțională renală se produce paralel cu regresia infiltratului granulomatos.

Ca medicație alternativă, în caz de intoleranță sau contraindicație pentru corticosteroizi, în nefrocalcinoză se pot folosi cloroquina, hidroxicloroquina și ketoconazolul. Cloroquina ar inhiba sinteza macrofagică de calcitriol. O doză zilnică de hidroxiclorochină de 500 mg, folosită pentru câteva săptămâni, reduce calcemia și normalizează calciuria. Cloroquina și hidroxicloroquina ar fi în special eficiente, la pacienții la care metabolismul

anormal al calciului rezultă din resorbția osoasă. Ketoconazolul, inhibitor al citocrom P-450, inhibă producerea hormonilor steroizi, inclusiv a calcitriolului.

În cazul nefrocalcinozei sunt obligatorii, în afara medicației, măsurile generale pentru reducerea riscului hipercalcemiei: alimentație săracă în calciu, hidratare corectă și reducerea expunerii la raze ultraviolete.

AMILOIDOZA RENALĂ

Amiloidoza este o afecțiune cronică, caracterizată prin depunerea extracelulară - în diverse organe și țesuturi- de proteine fibrilare insolubile, cu morfologie ultrastructurală și proprietăți caracteristice. Aspectele comune ale diverselor tipuri de amiloid sunt: structura plicaturată de tip beta la tehnica cristalografiei cu raze X, aspectul fin fibrilar la microscopia electronică, birefrința la examinarea sub lumină polarizată după colorația cu roșu de Congo. *Depunerea* de amiloid poate fi *focală, localizată* la un organ sau țesut particular, sau *distribuită sistemic* cu predilecție pentru peretele vascular și/sau țesutul conjunctiv. Forma sistemică de amiloidoză afectează structura și funcția organelor afectate, are o evoluție progresivă și este practic fără tratament eficient. Amiloidoza localizată este clinic latentă și este descoperită, de obicei, la examenul histologic. Depozite localizate se găsesc la persoanele vârstnice, în plămâni, vezica urinară, uretră, sinoviale și tendoane. În boala Alzheimer se găsește o angiopatie amiloidă cerebrală.

Amiloidul este format din două structuri: o *componentă fibrilară majoră* (95%), cu diametru de 75-120 Å și *componentul P*, identic fizic și chimic pentru toate tipurile de amiloid și care circulă normal ca o proteină serică solubilă (SAP). Fibrele sunt compuse la rândul lor din variate subunități, depinzând de tipul de amiloid. În *amiloidoza primară* (AL), cea mai frecventă, proteina este alcătuită din lanțuri ușoare și/sau din segmentele lor aminoterminal. Acest produs proteic este derivat dintr-o populație monoclonală de plasmocite, ceea ce plasează amiloidoza primară în spectrul dis-craziilor plasmocitare. În alte tipuri de amiloid se găsesc alte componente moleculare majore: în *amiloidoza secundară* (tip AA), componentul AA este o proteină non imunoglobulinică care provine din degradarea unei proteine precursoră normale a plasmei denumită SAA (serum amiloid A). SAA se comportă ca o proteină de fază acută. În *amiloidoza ereditară și senilă* componentul major (proteina precursoră) este transthyretina (TTR - prealbumina), în *amiloidoza asociată cu dializa* beta₂-microglobulina (B₂-M), iar în boala Alzheimer o beta proteină. Alte proteine precursoră identificate sunt gelsolin, cistatin C, apolipoproteina A-1, procalcitonina, peptidul natriuretic atrial. Identificarea proteinelor din fibrele de amiloid se realizează cel mai bine prin antiseruri specifice față de proteinele componente.

Clasificarea amiloidozei se face pe baza elementelor componente biochimice ale fibrelor de amiloid și există o clasificare acceptată în 1990, la al 6-lea Simpozion internațional de amiloidoză. O clasificare simplificată se găsește în tabelul I.

TABELUL I

Clasificarea amiloidozei

<i>Clasificarea istorică</i>	<i>Componentul molecular major</i>	<i>Afecțiunea glomerulară</i>
<i>Primară (AL)</i> Asociată cu mielomul Fără discrazie plasmocitară asociată	Lanțuri ușoare Ig	+
<i>Secundară (AA)</i> Asociată cu infecții cronice, boli imune, inflamatorii, neoplazii	Amiloidul seric A apolipoproteina A	+
<i>Beta₂-Microglobulina</i> Hemodializă pe termen lung	Beta ₂ -Microglobulina	-
<i>Eredofamilială (AF)</i> Variată nefropatice		+
Altele	Apolipoproteina	+
Febra mediteraneeană familială	AA	+
Variată neuropatice		
Tip I	Met-prealbumina	-
Tip II	Glycile-prealbumina	-
Tip III	Apolipoproteina A-1	
Tip IV	Gelsolin	+
<i>Asociată cu boli endocrine (AE)</i>	Calcitonina, polipeptid insular	-
Senilă (AS)	Prealbumina, ANP	
Localizată (AL)	Lanțuri ușoare Ig	-

Determinările renale ale amiloidozei se întâlnesc, relativ frecvent, în amiloidoza AL (primară), AA (secundară), în variantele nefropatice ale amiloidozei eredofamiliale (AF) și în special în febra mediteraneeană familială (FMF). La pacienții cu amiloidoză AL, afectarea renală este prezentă la 33-40% din cazuri.

Amiloidoza primară (AL) este o boală predominant a bărbatului de peste 50 de ani și se prezintă ca afectare a mai multor organe: rinichiul (peste 50% din cazuri), inima (40%), canalul carpian (26%), sistemul nervos autonom (19%), ficatul (16%), leziuni purpurice periferice (5-15%). În momentul diagnosticului peste 75% din pacienți au proteinurie, aproape 50% limitare funcțională renală și 1/3 sindrom nefrotic. Este caracteristică pentru diagnostic detectarea existenței unei proteine monoclonale prin imunoelectroforeza serului. Aceasta este prezentă la 2/3 din bolnavi; aproape 1/4 din aceștia au lanțuri ușoare monoclonale în ser (Bence-Jones). Lanțurile ușoare

de tip lambda sunt mai frecvente (65%) decât lanțurile kappa (35%), spre deosebire de mielomul multiplu, unde raportul este inversat. Proteina monoclonală nu se întâlnește în formele de amiloidoză secundară, familiale, senilă sau localizată.

În amiloidoza AL fără mielom, plasmocitoza medulară este sub 25%, proteina monoclonală este în cantitate mică (ser și urină), și nu sunt prezente anemia, hipercalcemia și leziunile litice osoase, așa cum se întâmplă în mioamele multiple.

Amiloidoza secundară (AA) survine în numeroase condiții etiologice (tabelul II). În măsura în care bolile infecțioase cronice au scăzut ca incidență, principalele condiții etiologice complicate cu amiloidoză secundară sunt bolile inflamatorii cronice și tumorile de diverse tipuri.

La 90% din pacienții cu amiloidoza AA, manifestările majore sunt sindromul nefrotic și insuficiența renală cronică, asociate variabil cu hepatosplenomegalie, malabsorbție. În contrast cu amiloidoza AL, inima este rar afectată.

Amiloidoza asociată cu dializa (amiloidoza de tip B₂-M) este o formă relativ rară de amiloidoză în care componentul amiloidic este o beta₂-microglobulină. Aceasta este produsă de hepatocite și imunocite și concentrația sa plasmatică este mult crescută în insuficiența renală cronică. Beta₂-microglobulina devine sursă de amiloid la bolnavii renali, care se găsesc sub un program prelungit de hemodializă sau dializă peritoneală. Amiloidul se depune în sinoviale și oasele lungi și produce, mai frecvent, sindrom de canal carpian și artropatie distructivă. Depozite de amiloid se găsesc, însă, și în organele viscerale, dar fără consecințe clinice.

Amiloidoza eredofamilială cuprinde un grup de boli, dintre care importante sunt febra mediteraneană familială (FMF), și varietățile nefropatice și neuropatice. În FMF, patternul de transmitere este autosomal recesiv și proteina depozitată este de tip AA. Unii autori clasifică FMF printre amilidozele secundare. Amiloidoza glomerulară cu sindrom nefrotic și ulterior cu insuficiență renală progresivă este o modalitate relativ frecventă de evoluție a FMF. *Amilidozele familiale nefropatice și neuropatice* sunt boli foarte rare, cu pattern de transmitere autosomal dominant. Proteina care se acumulează glomerular în amilidozele nefropatice este apolipoproteina A-1. În varietățile neuropatice predomină evident manifestările neurologice, dar în tipurile III și IV au fost semnalate și afectări glomerulare, cu proteinurie subnephrotică și azotemie ușoară. Amiloidoza neuropatică tip I și II nu se asociază cu determinări renale.

TABELUL II

Principalele condiții etiologice ale amilidozei secundare (AA)

Boli inflamatorii cronice
 Artrita reumatoidă
 Spondilita anchilozantă

Artrita psoriazică
 Sindromul Sjögren
 Boala Whipple
 Bolile inflamatorii ale intestinului
 Sclerodermia
Boli infecțioase cronice
 Tuberculoza
 Osteomielita
 Bronșiectazii
 Sifilis
 Paraplegia
Neoplazii
 Mielomul multiplu
 Boala Hodgkin
 Carcinomul renal
 Macroglobulinemia Waldenström

TABLOU CLINIC

Proteinuria este manifestarea cea mai frecventă a afectării renale în amiloidoză și poate fi prima manifestare renală prezentă. Existența proteinuriei la o persoană cu o boală inflamatorie cronică sau neoplazie sugerează o amiloidoză renală de tip AA, pe când la un pacient cu gamapatiie monoclonală este sugestivă pentru tipul AL. Când boala renală progresează, după o perioadă de luni sau ani, apare un sindrom nefrotic și ulterior insuficiență renală cu uremie progresivă.

Proteinuria sau alte elemente de afectare renală pot coexista cu alte manifestări, sugerând infiltrarea amiloidică multiorganică. Insuficiența cardiacă, expresie a cardiomiopatiei amiloidozice, se întâlnește până la 20% din cazurile de amiloidoză AL, dar nu de tip AA. Hipotensiunea, cu sau fără component ortostatic, se poate găsi în amiloidoză AL, datorită afectării sistemului nervos autonom. Splenomegalia și hepatomegalia se întâlnesc mai rar, cu incidență egală în amiloidoză AL și AA.

Sindromul nefrotic este forma de prezentare clinică obișnuită a unei amilidoze renale avansate. La adulții nediabetici cu sindrom nefrotic, amiloidoză se găsește la 10% din cazuri. Sunt prezente edeme extinse, hipoproteinemie, hipercolesterolemie (inconstant) și proteinurie cu valori de sindrom nefrotic (între 4-20 g în 24 ore).

Sedimentul urinar este, de obicei, sărac, cu cilindri hialini și granuloși, dar uneori pot fi prezente hematuria microscopică și cilindri ceroși.

Frecvența sindromului nefrotic este variată, dar la persoanele peste 60 de ani cu sindrom nefrotic, amiloidoză este unul din diagnosticele care trebuie frecvent evocat.

Poliuria este adesea prezentă, debitul urinar depășind 3 000 ml/24 ore. Hipotonicitatea urinară persistă și după perfuzia salină hipertona și administrarea de vasopresină, sugerând un diabet insipid nefrogen. În ace-

te cazuri, la examenul histologic se găsesc depozite importante de amiloid peritubular și la nivelul tubilor colectori.

Insuficiența renală severă și uremia sunt etapele finale ale amiloidozei renale. Acestea apar la 2-5 ani de la diagnosticul amiloidozei AA, mai ales dacă boala inflamatorie nu este controlată. În amiloidoza AL, pacienții pot să nu ajungă în etapa de insuficiență renală terminală, ei decedând mai precoce, prin afectare cardiacă. În general rata deteriorării funcționale renale este imprevedibilă. Rinichiul cu amiloidoză este foarte susceptibil la reducerea perfuziei renale, ca de ex. aport hidric insuficient, sindrom de debit mic etc., care pot induce necroză tubulară acută și insuficiență renală acută.

În orice etapă de amiloidoză renală, *HTA este rar prezentă*; absența HTA ajută la diagnosticul diferențial al amiloidozei renale față de alte glomerulopatii cronice care evoluează cu sindrom nefritic-nefrotic sau insuficiență renală.

Informații numeroase asupra amiloidozei și, în special, asupra afectării renale, au fost obținute prin studiul istoriei naturale a FMF, boală inflamatorie recurentă de cauză necunoscută. Gena care produce FMF se găsește pe brațul scurt al cromozomului 16. Depunerea de amiloid de tip AA se găsește în special în rinichi, glande suprarenale, splină, plămân și mult mai puțin în inimă și ficat.

Evoluția clinică a *nefropatiei amiloide în FMF* poate fi împărțită în 4 stadii progresive: 1) *stadiul preclinic*, asimptomatic, cu examenul de urină și explorarea funcțională renală normale, dar cu PBR pozitivă pentru amiloid în capilarele glomerulare; 2) *stadiul proteinuric* (<3 g/24 ore), cu funcție renală normală; 3) *stadiul nefrotic* cu evoluție de câțiva ani spre 4) *insuficiență renală manifestă și uremie progresivă*.

MORFOPATOLOGIE

Depunerea de amiloid la nivel renal conduce la mărirea de volum a rinichilor, care la secțiune sunt fermi, galbeni (mai ales la nivel cortical); suprafața rinichilor rămâne netedă. În stadiile avansate de amiloidoză cu insuficiență renală terminală, rinichii pot deveni mici, granulari, aspect greu de diferențiat de scleroza renală secundară glomerulonefritelor cronice.

La examenul microscopic, depozitele de amiloid pot fi găsite în mezangium, peretele capilarelor și arteriolelor, tubii renali și canale colectoare. Prezența amiloidului este sugerată de existența unui material amorf, hialin, eozinofil la colorația hematoxilina-eosină. Testul histochimic patognomic pentru amiloid este afinitatea pentru roșu de Congo, care-l colorează în roșu. La microscopia cu lumină polarizată, amiloidul are o birefrință axială de culoare verde.

La microscopia electronică se identifică structura fibrilară (95%), cu fibre rigide, neramificate, răsucite. Metoda nu pare mai specifică decât

microscopia optică și nu este suficientă, prin ea însăși, să confirme diagnosticul de amiloidoză.

În schimb, imunohistochimia, folosind antiseruri specifice, furnizează rezultate pozitive, specifice, în amiloidoza AA și cu beta₂-microglobulină.

Leziunile glomerulare sunt primele care se constituie și extensia lor este relativ paralelă cu evoluția amilidozei. Inițial apar depozite mici în mezangiu și îngroșări nodulare sau difuze ale membranei bazale capilare, pe ambii versanți ai acesteia. Depozitele mezangiiale pot fi mari, glomerulul căpătând aspect "lobular" și mimând glomerulonefrita mezangiocapilară sau diabetul zaharat. În evoluție, membrana bazală este înlocuită aproape complet cu substanța amiloidă, capilarele glomerulare tind să fie obstructate și, eventual, întreg glomerulul să fie invadat de depozite masive de amiloid - ceea ce conduce la suprimarea funcției glomerulare.

Leziunile tubulare sunt importante numai în amiloidoza glomerulară avansată. Cantități variabile de amiloid se depun în membrana bazală tubulară și peritubular. Tubii pot fi atrofici. În cazurile de amiloidoză asociată cu mielom multiplu se pot găsi cilindri tubulari, care dau o reacție de culoare tipică pentru amiloid, sugerând formarea lor din proteine AL.

Vasele intrarenale, de orice mărime, au peretele infiltrat cu amiloid, ceea ce antrenează o îngustare vasculară marcată, dar cu respectarea endoteliului vascular. Leziunile vasculare avansate sunt, foarte probabil, cauza reducerii de volum a rinichilor, în etapele finale de boală.

În interstițiul renal se pot găsi, variabil, fibroză, infiltrație limfocitică și depozite de amiloid. Depozitele interstițiale, ca și cele peritubulare, se asociază cu tulburări ale funcției tubulare (de ex. diabet insipid nefrogen, acidoză renală).

DIAGNOSTIC

Diagnosticul pozitiv de amiloidoză, în general și de amiloidoză renală, în special, se suspicionează pe date clinice și biologice, dar se confirmă prin date histopatologice.

Apariția unei proteinurii în cadrul unor afecțiuni care pot evolua cu amiloidoză secundară (infecții sau inflamații cronice, neoplazii) ridică suspiciunea de amiloidoză renală. Prezența unor manifestări clinice ca splenomegalia, hepatomegalia, macroglosia etc. constituie argumente clinice suplimentare pentru diagnostic.

Posibilitatea unei amilidoze AL trebuie luată în considerare la orice adult cu sindrom nefrotic de cauză neclară, eventual cu normotensiune și rinichi de volum normal. Asocierea patologiei renale cu insuficiența cardiacă congestivă, sindromul de canal carpian, neuropatie periferică senzitivomotorie, sindrom de malabsorbție, fac diagnosticul de amiloidoză AL foarte probabil. La 98% din pacienți se găsește proteina M în ser sau plasmodioză medulară. Puncția sau mai bine biopsia medulară arată gradul și

tipul proliferării plasmocitare și este aproape decisivă pentru separarea mielomului cu amiloidoză, de amiloidoza AL neasociată acestuia.

Certitudinea diagnosticului de amiloidoză se obține prin examene histologice. Aspiratia de grăsime subcutanată și colorațiile specifice asigură un diagnostic pozitiv de amiloidoză AA și AL în aprox. 80% din cazuri. Biopsia de mucoasă rectală, de obicei efectuată dacă examenul măduvei osoase sau grăsimii subcutanate este normal, poate fi pozitivă până la 70% din cazuri. Alte locuri potențiale pentru examenul histologic sunt mucoasa gingivală, gastrică și intestinală. Biopsia renală confirmă diagnosticul la aproape 100% din cazuri, la pacienții cu proteinurie. Riscul hemoragic este mic în PBR spre deosebire de PBH.

Diagnosticul diferențial este adesea extrem de dificil, mai ales în cazul amiloidozei primitive, sau a bolii avansate, cu insuficiență renală și rinichi mici.

Diferențierea amiloidozei renale de glomerulonefritele cronice, primitive sau secundare, se face pe baza datelor de examen clinic general, eventual pe absența HTA, a sedimentului urinar extrem de sărac și pe aprecierea volumului rinichilor (prin mijloace imagistice). Cercetarea prin electroforeză a componentelor proteinuriei ajută substanțial la precizarea diagnosticului.

Nefropatia din mielomul multiplu se poate confunda cu amiloidoza renală, mai ales că ambele situații adesea coexistă. Anemia, VSH foarte mare, gamapatia monoclonală, plasmocitoza medulară cu aspect secretant, modificările osoase etc. pledează pentru mielom. În general, orice proteinurie semnificativă în cazul unei gamapatii monoclonale trebuie să conducă și la o evaluare renală pentru diagnosticul posibil de amiloidoză.

EVOLUȚIE, COMPLICAȚII, PROGNOSTIC

Amiloidoza renală odată diagnosticată, are evoluție spre insuficiență renală progresivă. Evoluția este în bună parte determinată de tipul de amiloidoză (primară, secundară), de alte localizări ale bolii (cardiace, hepatice etc.) și de gradul afectării funcționale renale. Media de supraviețuire, atât în amiloidoza de tip AL, cât și AA, este de 20,4 luni, iar rata de supraviețuire la 5 ani de aprox. 20%. Aprox. 2/3 din bolnavii cu amiloidoză AL decedează prin complicații cardiace (cardiomiopatie amiloidozică), în principal insuficiență cardiacă congestivă sau aritmii. Nivelul creatininei serice, prezența insuficienței cardiace congestive și fibroza interstițială la PBR, mai mult decât gradul depunerii de amiloid în glomeruli, sunt factorii care agravează prognosticul.

Amiloidoza renală din FMF are o evoluție relativ mai lungă (între 3 și 13 ani), depinzând de stadiul în care este diagnosticată. La bolnavii cu mielom care răspund la tratamentul cu agenți alkilanți și prednison (aprox. 50-60% din cazuri), evoluția amiloidozei renale până la deces, poate fi de câțiva ani.

Tromboza de venă renală este o complicație clasică, în special în etapa de sindrom nefrotic. Ea realizează, când se instalează rapid, o stare clinică gravă, cu evoluție spre insuficiență renală acută.

TRATAMENT

În amiloidoza primară (AL) cu determinare renală, se poate încerca tratamentul cu melphalan, prednison și colchicină. Rata de răspuns este modestă (aprox. 20%) și prezența insuficienței renale scade probabilitatea unui răspuns pozitiv. Pacienții care răspund la terapia cu prednison și agenți alkilanți, au o durată de supraviețuire de 89,4 luni, în comparație cu 14,7 luni la cei care nu răspund. Unii autori recomandă o asociație de vincristină, BCNU, melphalan, ciclofosfamidă și prednison (cura VBMCP), cu o rată de răspuns de 30%. Un nou agent terapeutic, 4'-deoxydoxorubicina, ar fi efecace, prin dizolvarea depozitelor de amiloid în forma de boală AL. Tratamentul cu deoxydoxorubicină ar fi complementar chemoterapiei citotoxice.

În cazul amiloidozei secundare se va efectua terapia bolii de bază (infecții cronice, artrita reumatoidă, bronșiectazii etc.), dar rezultate favorabile sunt rareori posibile. Terapia artritei reumatoide cu metotrexat sau ciclofosfamidă poate reduce răspunsul inflamator și progresia amiloidozei. Colchicina este recomandată pentru prevenirea serozitei și sinovitei în FMF și pentru încetinirea acumulării de amiloid.

Sindromul nefrotic trebuie tratat cu restricție de sare, diuretice și, temporar, cu perfuzie de albumină desodată.

În cazul azotemiei progresive este necesară hemodializa sau dializa peritoneală. Dacă pacienții sunt dializați, media de supraviețuire după începutul dializei este de numai 8,2 luni.

Transplantul renal reprezintă o soluție de excepție și a fost efectuat, în puține cazuri, mai ales în amiloidoza AA și, de excepție, în forma AL. Recurența amiloidozei se produce în rinichiul transplantat și colchicina pare a reduce recurența bolii în alogrefă.

RINICHIUL ÎN MIELOMUL MULTIPLU

Mielomul multiplu (MM) este o neoplazie hematologică, caracterizată prin proliferarea malignă a unei singure clone de plasmocite și care produc o proteină monoclonală (proteina M) de tip variat: IgG, IgA, IgD, IgE, lanțuri kappa libere sau lanțuri lambda libere. Mielomul este secretant în 99% din cazuri și, de excepție (1%), este nesecretant.

Proliferarea necontrolată a celulelor mielomatoase produce leziuni litice osoase prin acțiune directă mecanică și prin activarea osteoclastelor (probabil de către IL-6). Liza osoasă se însoțește de hipercalcemie (cu efecte generale și renale) și de fenomene compresive sau fracturi patologice. Infiltrarea mielomatoasă a măduvei osoase produce anemie și diverse grade de citopenie.

Modificarea biologică esențială în MM este reprezentată de sinteza și secreția, de către celulele mielomatoase, de proteine monoclonale. În raport cu tipul de Ig, mioamele sunt de tip IgG (aprox. 60%), IgA (aprox. 20%), cu lanțuri ușoare (aprox. 10%) și foarte rare de tip IgD și IgE. Consecințele producției de proteină anormală (proteina M) sunt hiperproteinemia serică, eventual sindromul de hipervâscozitate, tulburările de coagulare și scăderea rezistenței imune (susceptibilitate la infecții), dar mai ales eliminarea urinară, după ultrafiltrarea glomerulară, a lanțurilor ușoare lambda și kappa (proteinurie Bence-Jones). Eliminarea urinară de proteine anormale afectează funcția și structura renală, determinând nefropatia mielomatoasă.

Tabloul clinic și biologic al MM este extrem de variat (mielom, cu tablou clinico-biologic complet, mielom nesecretant, "smoldering" mielom, mielom extramedular). În practică se acceptă criterii minime de diagnostic: 1) prezența în măduva osoasă, de cel puțin 10% plasmocite anormale, imature; 2) prezența de proteină M în ser (minim 3 g/dl); 3) prezența de proteină M în urină sau leziuni osteolitice.

Manifestările renale ale MM sunt polimorfe, corespunzând tulburărilor variate funcționale și morfologice renale induse de boală. Nefropatia mielomatoasă sau nefropatia prin cilindri mielomatoși reprezintă principala determinare în MM; de importanță mai mică sunt amiloidoza, efectele renale ale hipercalcemiei, infiltrarea renală cu celule plasmocitare, sindromul de hipervâscozitate, infecțiile renourinare. Leziunile renale, în special rinichiul mielomatos, apar la 30-50% din totalul cazurilor de mielom, iar insuficiența renală - cronică sau acută - se instalează la aprox. 50% din bolnavi, reprezentând în același timp a doua cauză de mortalitate în mielom.

RINICHIUL MIELOMATOS

Rinichiul mielomatos, sau mai corect nefropatia prin cilindri mielomatoși, reprezintă o afectare renală specifică, caracterizată prin prezența de cilindri tubulari caracteristici, asociată cu modificări severe ale epitelului tubular și subsecvent ale funcției renale.

MORFOPATOLOGIE. PATOGENIE

Cilindri intratubulari au o structură proteică specifică (lanțuri ușoare monoclonale ultrafiltrate glomerular și proteină Tamm-Horsfall), sunt în aparență laminați, stratificați, se colorează eozinofil cu roșu de Congo, fără să aibă aspect de amiloid la lumină polarizată. Cilindrii sunt angulari datorită cristaloformării. Se găsesc predominant în tubii distali și canalele colectoare. Cilindrii sunt înconjurați de celule mononucleare, celule tubulare exfoliate și mai caracteristic, de celule gigante multinucleate de origine macrofagică.

Afectarea tubulară este totdeauna prezentă (în nefropatia cu cilindri mielomatoși). Leziunile tubulare sunt de tip degenerativ sau atrofic și

predomină în tubii distali. Uneori se pot întâlni leziuni de necroză tubulară. La imunofluorescență, celulele tubulare conțin proteine monoclonale, ca rezultat al reabsorbției acestora.

Leziunile interstițiale însoțesc, adesea, afectarea tubulară. Ele pot fi ușoare, cu infiltrat inflamator sau extensive și severe, până la fibroză. Leziunile glomerulare, ca și cele vasculare, sunt în general absente în nefropatia prin cilindri mielomatoși, dar pot fi prezente dacă se constituie leziuni prin amiloid sau depunere de Ig monoclonale.

Patogenia nefropatiei prin cilindri mielomatoși a fost bine precizată în ultimul timp. Nefropatia apare, în special, în MM cu o rată înaltă de sinteză și secreție de lanțuri ușoare monoclonale, când proteinuria (lanțuri ușoare) este peste 2 g/24 ore. Sunt probabil necesari și factori adiționali pentru formarea cilindrilor mielomatoși.

În mod normal lanțurile ușoare sunt filtrate la nivel glomerular și sunt în cea mai mare parte reabsorbite în tubii proximali, unde sunt metabolizate până la aminoacizi. Când concentrația de lanțuri ușoare filtrate este crescută, capacitatea de reabsorbție scade, mai ales că proteinele monoclonale filtrate au un efect tubular toxic (proximal). Lanțurile ușoare în exces ajunse la nivel tubular distal, în interacțiune cu proteina Tamm-Horsfall formează cilindri mielomatoși. Obstrucția tubulară prin cilindrii numeroși și mari, contribuie la dezvoltarea leziunilor tubulare și, în final, la apariția insuficienței renale (fig.2).

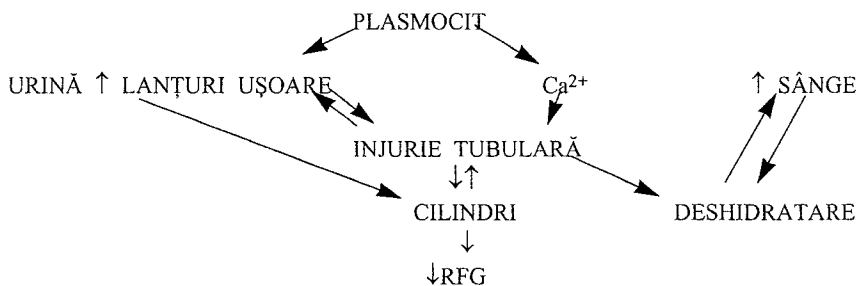


Fig. 2 - Reprezentare schematică a patogenizei nefropatiei cu cilindri mielomatoși.
(după Ronco P.M. et al, 1998).

Pentru formarea cilindrilor mielomatoși, în afara prezenței la nivel tubular a unor cantități importante de lanțuri ușoare, sunt necesari factori adiționali-precipitanți. Dintre aceștia, importanți sunt și sub aspect profilactic: hipercalcemia (care ar acționa prin inducerea deshidratării) sau hiper calciuria (calciul ar crește agregarea lanțurilor ușoare cu proteina Tamm-Horsfall); deshidratarea, în asociație cu hiper calciuria; administrarea de substanțe de contrast (care pot precipita apariția unei insuficiențe renale acute); administrarea de medicamente cu efecte adverse renale, ca antiinflamatoarele nesteroidiene.

TABLOU CLINIC

Tabloul clinic al afectării renale în mielom este extrem de variat: 1. Proteinurie monoclonală cu lanțuri ușoare (proteinurie Bence-Jones); 2. Proteinurie neselectivă. 3. Insuficiență renală cronică progresivă. 4. Insuficiență renală acută. 5. Insuficiență tubulară. 6. Tablouri clinice diverse: nefropatie hipercalcemică; nefropatie (urică), hiperuricemică; glomerulopatie mediată imunologic; infecții urinare și pielonefrită. La mai mult de 1/2 din cazuri, descoperirea inițială a unei nefropatii conduce la o explorare completă și la descoperirea mielomului.

Proteinuria monoclonală cu lanțuri ușoare (Bence-Jones) este un semn clasic de afectare renală în mielom, întâlnindu-se la peste 50% din mieloamele IgG și IgA și 100% din mieloamele cu lanțuri ușoare (reprezintă numai 10% din mieloame). Proteinuria poate fi singurul semn al mielomului și descoperirea sa poate precede diagnosticul cu mai multe luni. Proteina urinară este alcătuită din lanțuri ușoare kappa sau lambda, eliminate în urină sub formă monomerică sau de dimeri. Ea este termosolubilă, în sensul că se precipită prin încălzire la 60° și se redizolvă la fierbere. Testul pozitiv pentru proteinuria Bence-Jones efectuat prin termosolubilitate, trebuie confirmat prin electroforeză și imuno-electroforeză, efectuate din urina concentrată. Proteinuria Bence-Jones nu este specifică pentru mielom, ea se poate întâlni și în alte gamapatii, ca macroglobulinemia Waldenström, crioglobulinemii, amiloidoza primară, gamapatii monoclonale benigne. În aprox. 20% din cazuri, testul urinar pentru proteina Bence-Jones, este fals pozitiv și prezența de lanțuri ușoare monoclonale nu este confirmată prin electroforeză și imuno-electroforeză (de ex. în artrita reumatoidă, lupus eritematos sistemic, leucemii și limfoame, neoplasm metastazat de plămân, insuficiență renală cronică).

Tipul și cantitatea proteinuriei Bence-Jones variază cu tipul de mielom, și poate varia de la aprox. 1 g/24 ore, până la 5-10 g/24 ore. Când eliminarea de imunoglobuline cu lanțuri ușoare depășește 2 g/24 ore, se instalează mai frecvent nefropatia cu cilindri mielomatoși.

Proteinuria neselectivă este rară în mielom; apariția sa sugerează constituirea unor leziuni glomerulare de amiloidoză (AL) renală, unei boli prin depunere de Ig monoclonale sau unei glomerulopatii prin complexe imune. Când proteinuria este importantă se poate constitui tabloul de sindrom nefrotic.

Insuficiența renală cronică se întâlnește la peste 50% din bolnavii cu mielom, de multe ori fiind prima manifestare a bolii. Prezența sa (creatinina sub 2 mg/dl sau creatinina peste 2 mg/dl) este folosită în stadializarea clinică a bolii, respectiv stadiul I, II, III subclasa A și stadiul I, II, III subclasa B. Insuficiența renală este de regulă progresivă, datorită nefropatiei prin cilindri mielomatoși, dar și altor factori care pot contribui la agravarea sa: amiloidoza, hipercalcemia, toxicitatea AINS etc.

Insuficiența renală acută rareori se constituie d'embré; ea apare mai ales în evoluția unui rinichi mielomatos cu insuficiență renală cronică cunoscută. Factorii care agravează nefropatia prin cilindrii mielomatoși sunt cei întâlniți la constituirea IRA: stările de deshidratare, hipercalcemia, administrarea de substanțe iodate sau AINS. La aprox. 50% din bolnavi funcția renală se recuperează, după un episod de IRA, reversibilitatea fiind mai frecventă la pacienții cu mielom IgG și IgA. Revenirea la normal sau aproape de normal a funcției renale, se obține numai la pacienții cu nefropatie prin cilindri mielomatoși și/sau necroză tubulară, în absența afectării interstițiale (atrofie tubulară, fibroză interstițială). Recuperarea funcțională renală este mai rapidă în prima lună după chimioterapie.

Insuficiența tubulară, de tip proximal sau distal, apare rar în nefropatia mielomatoasă. Creșterea concentrației urinare de proteine cu greutate moleculară mică, normal resorbite în tubii proximali, este expresia alterărilor tubulare. Eliminarea urinară de beta acetil D-glucosaminidază, enzimă lizozomală tubulară, are aceeași semnificație. Mai rar se pot întâlni: glicozurie, aminoacidurie, sindrom Fanconi de tip adult, diabet insipid nefrogen, acidoză tubulară distală. Tulburările tubulare cele mai frecvente sunt însă reprezentate de deficitul de concentrație și cel de acidifiere al urinei.

Evoluția și prognosticul nefropatiei mielomatoase sunt în parte favorabile. Proporția de bolnavi la care se realizează recuperarea funcției renale este de aprox. 50%, cu variații extreme între 17% și 83%. Revenirea la o funcție renală normală se obține numai în nefropatia cu cilindri mielomatoși pură, neasociată cu leziuni atrofice tubulare și fibroză interstițială; ea este mai frecventă în mielomul IgG și IgA (aprox. 67%), decât în mielomul cu lanțuri ușoare pure (aprox. 25%). Nivelul de creatinină serică este un marker de prognostic și orice afectare funcțională globală trebuie tratată ca o urgență. Răspunsul la chimioterapie și mărirea masei tumorale sunt alături de severitatea insuficienței renale, principalii factori care definesc prognosticul mielomului.

TRATAMENT

Tratamentul nefropatiei mielomatoase are drept componente: 1. tratamentul chimioterapic și prin alte măsuri specifice ale mielomului (pentru a reduce producția de proteina M și efectele sale renale și generale); 2. tratamentul factorilor precipitanți; 3. tratamentul general al insuficienței renale.

1. *Tratamentul mielomului cu insuficiență renală* se face, de regulă, cu același tip de chimioterapie, ca la mielomul fără insuficiență renală. Asociația prednison-melphalan este prima linie terapeutică. Se pot încerca și alte regimuri chimioterapice ca de ex. VBMCP (melphalane, ciclofosamidă, vincristină, prednison) sau VAD (vincristină-doxorubicină-dexamethason) sau alfa 2 interferon pentru unele cazuri refractare.

Transplantul medular cu măduvă autologă sau transplantul de celule stem reprezintă alternative terapeutice, care realizează o rată înaltă de

răspuns, mai ales la persoane tinere, dar cu risc de mortalitate legată de transplant de minim 10%.

2. *Tratamentul condițiilor care favorizează precipitarea lanțurilor ușoare monoclonale* ca cilindri mielomatoși, reprezintă o măsură terapeutică urgentă. Rehidratarea corectă (asigurând un debit urinar de aprox. 3 l/24 ore), corectarea hipercalcemiei prin măsuri specifice (hidratare, prednison, pamidronat disodic), oprirea administrării de AINS sau a medicamentelor nefrotoxice, alcalinizarea urinei (obținerea unui pH urinar peste 7,00) sunt măsurile suficiente pentru ameliorarea rapidă a funcției renale.

3. *Dializa* are indicație în insuficiența renală acută sau în cea cronică - în stadiul uremic, cu excepția pacienților la care mielomul este refractar la chimioterapie. Dializa peritoneală este la fel de eficace ca hemodializa. Supraviețuirea la 1 an prin dializă se obține la aprox. 50% din bolnavi.

NEFROPATIA DIN MACROGLOBULINEMIA WALDENSTRÖM

Macroglobulinemia Waldenström (MW) este o boală malignă rară, care rezultă din proliferarea necontrolată a limfocitelor și limfoplasmocitelor și care secretă o cantitate mare de imunoglobuline monoclonale IgM. Tulburarea centrală a bolii o reprezintă proliferarea monoclonală a limfocitelor B, secretoare de IgM.

Procesul patologic morfologic cuprinde teritorii variate: organe limfoide, ficat, rinichi, sistem nervos, tub digestiv. Imunoglobulinele M sintetizate și secretate au masă moleculară de aprox. 900 KD, migrează în zona gamaglobulinelor la electroforeză și sunt mai mult de tip IgM kappa, decât IgM lambda. Acumularea macroglobulinelor în circulație crește vâscozitatea sângelui, afectează fluxul capilar și reduce eliberarea O₂ din microcirculație. La majoritatea pacienților se dezvoltă un sindrom de hipervâscozitate, cu efecte difuze pe microcirculație (fenomen de sludge), în special pe circulația cerebrală. La unii pacienți, IgM monoclonale interferează cu hemostaza, favorizând apariția unui sindrom purpuric sau hemoragiilor cu diverse localizări. Astfel pot apărea: trombocitopenii sau/și alterări ale funcției plachetare, inhibarea activității factorilor VIII, V și VII, activitate de anticoagulant lupic. La 5-10% din bolnavi, proteinele anormale au proprietăți de crioglobuline, mai frecvent de tip II (IgM-IgG) decât de tip I (monoclonale).

Macroglobulinemia Waldenström trebuie diferențiată de macroglobulinemia monoclonală din neoplaziile limfoide (leucoza limfoidă cronică, limfoame maligne), de mielomul multiplu, precum și de macroglobulinemia "esențială".

Determinările renale în MW sunt mult mai rare decât în mielomul multiplu. Ele sunt în primul rând de tip glomerular, și mai rar de tip interstițial (prin infiltrare cu celule limfoplasmocite identice ca structură cu cele din măduva osoasă). Rareori se constituie și leziuni de amiloidoză renală.

Leziunile glomerulare constau din depozite eozinofile în ansele capilare, neasociate cu hiper celularitate sau modificări ale peretelui capilar. Depozitele sunt uneori atât de voluminoase încât produc ocluzia parțială sau completă a lumenului capilar. La examenul în imunofluorescență, depozitele și trombi sunt formați din paraproteine, neînsoțite de C3. Acest aspect sugerează că ultrafiltrarea glomerulară accentuează hipervâscozitatea și favorizează depunerea de IgM în capilarele glomerulare. Alte leziuni glomerulare sunt reprezentate de depozite hialine subendoteliale de IgM, care se măresc progresiv și obstruează complet capilarele glomerulare. Când MW se asociază cu crioglobulinemie, afectarea renală este mult mai severă.

Tabloul clinic al afectării renale în MW este puțin specific. Proteinuria este frecventă (aprox. 80% din cazuri), dar este ușoară sau moderată, rareori depășind 2 g/24 ore. Precizarea compoziției proteinuriei (în special lanțuri ușoare de imunoglobuline) necesită ca urina să fie concentrată înainte de electroforeză sau imuno-electroforeză. Proteina Bence-Jones este descoperită la 20-75% dintre pacienți. Proteinuria masivă și sindromul nefrotic pot, de asemenea, să apară în evoluția MW; în aceste cazuri trebuie suspectată constituirea amiloidozei renale. Excepțional poate apărea o insuficiență renală acută prin producerea de trombi ocluzivi intraglomerulari, formați din IgM; ea poate fi precipitată în condiții de deshidratare. Insuficiența renală cronică se întâlnește la 7-40% dintre bolnavi și recunoaște cauze multiple: obstrucția capilară prin precipitarea IgM, hipervâscozitatea, glomerulonefrita crioglobulinemică și amiloidoza.

Tratamentul determinărilor renale în MW este similar cu tratamentul bolii. În primul rând trebuie redus sindromul de hipervâscozitate. Plasmafereza și agenții alkilanți sunt mijloacele terapeutice cele mai eficiente.

RINICHIUL ÎN GAMAPATII MONOCLONALE BENIGNE

Gamapatiile monoclonale benigne (GMB) sau gamapatiile monoclonale cu semnificație nedeterminată reprezintă o condiție patologică cu diagnostic provizoriu, caracterizate prin creșterea anormală de proteine monoclonale, în special de tip IgG, IgA sau IgM, dar și de alte clase. În GMB prezența proteinelor monoclonale nu este explicată de afecțiuni cunoscute a determina astfel de gamapatii, ca mielomul multiplu (MM), macroglobulinemia Waldenström (MW), amiloidoza, limfoame, neoplazii viscerale, infecții cronice etc. Diagnosticul de GMB este însă provizoriu, pentru că la formularea sa inițială - pe baza datelor de laborator, de obicei la pacienți asimptomatici - nu se știe dacă procesul patologic rămâne stabil sau benign, sau dacă evoluează spre o boală limfoproliferativă malignă. Evoluția pe termen lung (5-10 ani) a GMB este, la aprox. 20-25% din cazuri, spre MM, MW, amiloidoză (AL) sau leucoză limfoidă cronică.

Criteriile de diagnostic pentru GMB, frecvent utilizate sunt:

- concentrația proteinelor monoclonale sub 3 g/dl;
- proporție de plasmocite sub 5% în măduva osoasă;
- absența sau o mică cantitate de proteine în urină;
- absența leziunilor litice osoase, anemiei, hipercalcemiei și insuficienței renale;

- stabilitatea pe termen lung a concentrației serice a proteinei monoclonale și absența unei tendințe evolutive.

Manifestările renale ale GMB sunt inconstante și necaracteristice.

Unii pacienți au proteinurie mică sau moderată (dar nu proteinurie Bence-Jones), microhematurie și, foarte rar, sindrom nefrotic. Insuficiența renală este de regulă absentă sau minimă și tranzitorie.

Afectarea renală, când este prezentă, *este de tip glomerular*. Modificările glomerulare sunt de obicei minime și necaracteristice. Se pot găsi depozite intraglomerulare, însoțite și de proliferare endocapilară. La examenul în imunofluorescență, depozitele glomerulare de imunoglobuline nu sunt însoțite de componente de complement. În cazul sindromului nefrotic se pot găsi, la examenul histologic al fragmentelor din biopsia renală, aspect de glomerulopatie membranoasă. *Alte tipuri lezionale* întâlnite și posibile sunt: *leziuni de amiloidoză, glomerulonefrită membrano-proliferativă*.

Modificările renale - morfologice și funcționale - *sunt de regulă neevolutive și puțin simptomatice* (sau asimptomatice). Evoluția GMB spre o formă de limfoproliferare malignă modifică tabloul clinic și biologic al afecțiunii și, de regulă, accentuează modificările renale, care devin evolutive și relativ specifice pentru gamapatiile maligne apărute.

DETERMINĂRI RENALE ÎN CRIOGLOBULINEMIE

Crioglobulinemia este o condiție patologică caracterizată printr-un exces de imunoglobuline, care au proprietatea reversibilă de a precipita la rece (crioglobuline). Afecțiunea are o patogenie autoimună, iar manifestările clinice sugerează o vasculită.

Se cunosc 3 tipuri de crioglobulinemie în raport cu structura imunochimică a acestora:

- tipul I, cu prezența de imunoglobuline (crioprecipitabile) monoclonale, în general fără activitate de factor reumatoid (FR); se găsesc la pacienții cu mielom multiplu, macroglobulinemie Waldenström și gamapatii monoclonale idiopatice;

- tipul II, cu imunoglobuline M (IgM) monoclonale cu activitate de FR și imunoglobuline G (IgG);

- tipul III, cu imunoglobuline policlonale IgM, IgG, IgA, legate prin activitate de FR.

Tipurile II și III sunt reunite sub termenul de crioglobulinemii mixte și sunt cele mai frecvente. Aprox. 60-75% din toate crioglobulinemiile se

asociază cu boli definite, ca limfoproliferări maligne, boli conjunctiv-vasculare autoimune, infecții etc., și sunt astfel clasificate ca "crioglobulinemii mixte secundare". La aprox. 1/3 din crioglobulinemii etiologia nu este precizată ("esentiale"), dar o bună parte din acestea (50-70%) se asociază cu hepatita cronică cu virus C sau cu markeri ai infecției virale.

Determinările renale se întâlnesc în tipurile II și III de crioglobulinemii.

TABLOU CLINIC

Manifestările clinice generale (extrarenale) ale crioglobulinemiei mixte sunt variate și adesea înșelătoare. Pe primul plan se situează purpura (100% din cazuri), artralgiiile (aprox. 80%), afectarea hepatică (70%), vasculita sistemică și neuropatiile periferice. Purpura este cea mai caracteristică: este intermitentă, cu pusee de 7-10 zile separate de săptămâni sau luni de liniște; apare predominant la membrele inferioare, unde lasă o hiperpigmentare persistentă; se corelează uneori cu anotimpul rece sau ortostatismul.

Determinările renale se întâlnesc la aprox. 1/2 din bolnavi. Prezența afectărilor extrarenale multiple și în special a celor de vasculită se asociază cu o boală renală mai severă.

Manifestările renale apar de obicei la câțiva ani după instalarea celor extrarenale sau sunt prezente la descoperirea bolii. La unii pacienți afectarea renală reprezintă aspectul clinic principal al crioglobulinemiei mixte.

Sindroamele renale cel mai frecvent întâlnite sunt *proteinuria izolată* și *microhematuria* (asimptomatică), *asociate sau nu cu insuficiență renală cronică ușoară-moderată*. Mai rar tabloul este de sindrom nefrotic impur. Corespondentul histologic este aspectul de *GN membranoproliferativă*, cu depozite intraluminale și infiltrare de monocite. La imunofluorescență se evidențiază depozite subendoteliale de IgM, IgG și C3. La unii bolnavi cu sindrom urinar izolat, aspectul histologic poate fi nespecific, de proliferare mezangială segmentară minimă, fără alterarea peretelui capilar sau infiltrare cu monocite.

Hipertensiunea arterială este frecventă și însoțește manifestările renale cronice.

La aprox. 25% din pacienți se constată un **sindrom nefritic acut**, caracterizat prin hematurie (posibil și macroscopică), proteinurie (neselectivă), hipertensiune arterială și retenție de produși azotați (uree, creatinină). În 5% din cazuri, în special după deshidratare sau expunere la rece, apare o **insuficiență renală acută oligurică**. Stadiul acut se caracterizează din punct de vedere histologic, printr-o GN crioglobulinemică tipică, cu aspect membranoproliferativ sever și depozite intraluminale masive, care obliterează lumenul capilarelor glomerulare. "Trombii intraluminali", la imunofluorescență, au o compoziție identică cu crioglobulinele circulante (IgM și IgG) sugerând că aceștia reprezintă crioglobuline precipitate sau sechestrate local.

Evoluția bolii renale este variabilă. La aprox. 1/3 dintre pacienți se obține remisiunea manifestărilor renale, chiar acute, după tratament sau chiar spontan. La altă 1/3 dintre pacienți boala renală are o evoluție lentă, asimptomatică, cu persistența sindromului urinar. La restul dintre bolnavi apar exacerbări ale manifestărilor renale (sindrom nefritic sau nefrotic), de obicei în asociere cu manifestări sistemice. Episoadele de exacerbări se asociază histologic cu reapariția trombilor intraluminali masivi și infiltrare cu monocite.

În evoluția crioglobulinemiei mixte, care frecvent se întinde peste 10 ani, se instalează la aprox. 70% din pacienți un grad de insuficiență renală cronică, lent progresivă; 10% din pacienți decedează prin uremie, restul murind prin infecții, vasculită sistemică sau complicații cardiace sau cerebrale ale HTA. Hipertensiunea arterială din crioglobulinemia mixtă este frecventă, adesea severă sau cu evoluție accelerată și greu de controlat terapeutic.

DATE DE LABORATOR

Diagnosticul de laborator se bazează pe prezența *proteinelor crioprecipitabile*, peste 20-30 mg/dl. Valorile criocitului, între 2% și 70%, au largi variații în cursul evoluției bolii. Titrurile FR sunt frecvent crescute. Componentele C1q, C4 și CH50 ale complementului sunt de obicei foarte scăzute. Valorile scăzute ale complementului nu se corelează cu activitatea renală sau sistemică a bolii.

Sunt prezente și *alte date de laborator*: anemie moderată, VSH crescut, hipergamaglobulinemie policlonală și elemente de afectare hepatică. Markerii de infecție cu HVC (anticorpi anti-HVC și ARN-HVC) sunt detectați la aprox. 90% din pacienții clasați ca având crioglobulinemie "esențială". Markerii pentru HVB pot fi, de asemenea, prezenți.

Explorarea renală evidențiază un tablou de glomerulonefrită cronică, cu posibile acutizări și grade variate de limitare funcțională renală.

MORFOPATOLOGIE. PATOGENIE

Majoritatea pacienților au o GN membranoproliferativă exsudativă, denumită și "*GN crioglobulinemică*". Ea are câteva particularități față de GN membranoproliferativă idiopatică. Proliferarea endocapilară este produsă de infiltrarea cu leucocite, predominant monocite. Se găsesc, de asemenea, depozite intraluminale în capilarele glomerulare ("trombi intraluminali"), compuse din crioglobuline circulante (IgG și IgM), în special în determinările renale active (acute). Uneori GN are proliferare celulară mezangială, expansiunea matricei mezangiale și scleroză centrolobulară. La 1/3 din pacienții biopsiați se constată vasculită renală a arteriolelor și arterelor medii caracterizată prin necroză fibrinoidă a peretelui arteriolar și infiltrare monocitară

în jur. În etapele mai tardive ale bolii apar fibroza intimală a arterelor interlobulare și fibroza perivasculară.

Patogenia afectării renale în crioglobulinemia mixtă este imună. GN crioglobulinemică este o GN prin complexe imune. Argumentele privind acest mecanism sunt reprezentate de prezența imunoglobulinelor precipitate în lumenul capilar, de demonstrarea de imunoglobuline din aceeași clasă cu crioglobulinele circulante, depozitate subendotelial, împreună cu complementul.

Rolul virusului hepatitei C în inducerea leziunilor renale este foarte probabil. Anticorpi antiviral hepatitic C, antigeni virali HVC, ARN-HVC pot fi găsiți în crioglobuline și în leziunile renale la pacienții cu crioglobulinemie mixtă (IgG-IgM) asociată cu infecția cu HVC. Este posibil ca antigenele virale să fie direct implicate în formarea complexelor imune.

O altă ipoteză presupune că virusul induce o tulburare limfoproliferativă, cu activarea celulelor beta și producerea de IgM monoclonale. GN crioglobulinemică poate începe prin legarea în circulație sau "in situ" a anticorpilor IgG anti-HVC la IgM - factor reumatoid, acest complex inițiind leziunile renale. Crioglobulinele depozitate sau sechestrate în glomeruli determină acumularea endocapilară de monocite. Acestea acționează ca mediatori ai leziunilor locale prin eliberarea de enzime litice și alți factori umorali capabili să inducă proliferarea celulelor locale.

TRATAMENT

Obiectivele tratamentului în crioglobulinemia mixtă sunt multiple:

- 1) controlul formării și depunerii crioglobulinelor în țesuturi, inclusiv epurarea lor;
- 2) oprirea proceselor imune și inflamatorii care însoțesc boala;
- 3) tratamentul infecției cu HVC, în cazul în care aceasta este asociată crioglobulinemiei;
- 4) identificarea formelor secundare de boală și tratament etiopatogenic corespunzător.

Metodele terapeutice folosite sunt: plasma(crio)ferenza, combinația de corticoterapie cu ciclofosfamida, tratament cu doze mari de alfa interferon.

Plasma(crio)ferenza se efectuează ori de câte ori nivelul crioglobulinelor este înalt, manifestările clinice, sistemice sau renale, importante sau când terapia combinată - corticoizi și medicația imunosupresivă citotoxică - nu controlează boala. Se pot efectua 3-5 proceduri în decurs de 5-10 zile - mai ales pentru cazurile acute-subacute - sau plasmafereză, în ședințe spațiate pe mai multe luni. Plasmafereză se poate asocia cu remisiuni clinice și ameliorarea leziunilor.

Controlul manifestărilor bolii se realizează, cel mai frecvent, prin *combinația corticosteroizi și ciclofosfamidă* (sau mai rar cu azathioprin, leukeran, methotrexat). Se poate începe cu pulsterapie cu metil prednisolon 0,75 mg-1 000 mg timp de 3-4 zile, urmată de prednison 1 mg/zi - în doze descrescânde, pentru mai multe luni. La CS se adaugă ciclofosfamidă, 2-3

mg/kg corp/zi, o perioadă îndelungată. Combinația CS-imunosupresoare citotoxice este eficace în tratarea manifestărilor sistemice și renale ale bolii.

Pentru cazurile de crioglobulinemii, asociate cu infecția HVC, se efectuează tratament cu alfa interferon, cu rezultate medii. Schemele terapeutice sunt multiple. Unii autori recomandă alfa interferon 2-10 mil. U, de 3 ori pe săptămână pentru 2-12 luni.

RINICHIUL ÎN NEOPLAZII

Afectarea renală determinată de tumori și hemopatii maligne, a devenit un capitol de interes atât pentru nefrologi, cât și pentru oncologi. Nefrologii găsesc adesea o patologie extrem de diversă asociată tumorilor maligne, iar oncologii un număr de probleme nefrologice în practica zilnică.

Interesarea renală în tumorile maligne poate să se datoreze efectului direct al neoplaziei asupra rinichiului, efectului sistemic indirect (paraneoplazic) sau ca rezultat al terapiei (iradiere, chimioterapie) (tabelul III).

TABELUL III

Interesarea renală în carcinoame (după Davison A. M., 1997)

<i>Efecte directe</i>	<i>Prin efectul tratamentului</i>
Metastaze	Nefrotoxicitatea medicamentului
Infiltrația	Nefrita prin radiații
Ischemie	Sindromul de liză tumorală
Obstrucție	
<i>Efecte indirecte</i>	
Tulburări electrolitice (hipercalcemie, hipofosfatemie, hiponatremie, hipokaliemie)	
Insuficiență renală acută	
CID	
Tromboză de venă renală	
Amiloidoză	
Glomerulopatii	
Nefrocalcinoză	

Efectele directe ale neoplaziilor sunt rezultatul extensiei tumorii la rinichi, la vasele renale sau la căile urinare. Ele sunt relativ rare și din punct de vedere nefrologic, mai bine cunoscute sunt infiltratele renale leucemice, plasmocitare sau limfomatoase, localizate sau difuze, frecvent asimptomatice sau producând limitare funcțională renală. Compresia arterei renale, prin metastaze sau adenopatii, poate genera o HTA renovasculară.

Efectele indirecte sunt relativ numeroase și implică mecanisme patogenice diverse. Glomerulopatiile, deși nu cele mai frecvente, sunt cele mai interesante; ele se întâlnesc în special în tumorile solide (plămân, stomac, colon), dar și în boala Hodgkin. Amiloidoza renală (atât de tip AL, cât și AA) poate complica evoluția unor neoplazii, adesea latente. Hipercalcemia

și nefrocalcinoza se întâlnesc în mielomul multiplu, dar și în unele tumori solide care secretă PTH-like (*parathormone-like*).

Tratamentele antineoplazice în prezent din ce în ce mai agresive, au adus noi probleme nefrologice. Nefrotoxicitatea unor chimioterapice, chiar pentru doze terapeutice, produce nefrite tubulointerstițiale până la insuficiență renală. Nefrita prin radiații, din ce în ce mai rară, se poate manifesta uneori acut, dar mai ales cronic prin proteinurie, HTA și limitare funcțională renală. Sindromul de liză tumorală se întâlnește mai frecvent în tratamentul hemopatiilor maligne, dar și al tumorilor solide.

Capitolul de față tratează, în principal, glomerulopatiile asociate neoplaziilor și secundar amiloidoza în bolile neoplazice, afectarea renală în limfoame și leucemii și nefropatiile asociate tratamentului anticanceros. Celelalte capitole care privesc interrelația tumori maligne - afectare renală se regăsesc mai amplu prezentate în alte capitole.

GLOMERULOPATII ASOCIATE TUMORILOR MALIGNE

Incidența reală a glomerulopatiilor în neoplazii nu se cunoaște și procentele extrem de variate furnizate sunt dependente de tipul de examen: imunohistochimic, microscopia optică, explorarea renală uzuală. Majoritatea afectărilor glomerulare este subclinică și numai aprox. 10-15% au anomalii la examenul de urină (proteinurie și/sau hematurie). Neoplazii cu proteinurie au o durată medie de viață mai mică decât cei cu examen urinar normal. În studiile histologice complete s-a apreciat că între 14% și 40% din pacienții neoplazici ajunși la autopsie au diverse tipuri de depozite imune în glomerul, dar modificările histologice semnificative sunt rare. Tumorile solide cel mai frecvent implicate în producerea glomerulopatiilor sunt: carcinomul bronhopulmonar (toate tipurile histologice), adenocarcinoamele tractului gastrointestinal (stomac, colon, rect), melanomul malign. Nefropatiile în adenocarcinomul mamar sunt foarte rare.

Tipurile morfopatologice de glomerulopatii paraneoplazice sunt cele întâlnite în practica nefrologică curentă, cu unele particularități.

Nefropatia membranoasă (glomerulonefrita membranoasă) este tipul histologic cel mai frecvent întâlnit (70% dintre pacienții cu glomerulopatii). Ea se asociază în special cu neoplasmul bronhopulmonar, adenocarcinoamele gastrice și coloretectale, carcinomul renal. Frecvența unei neoplazii, adesea oculte, la pacienții cu glomerulonefrită membranoasă la adulții peste 40 ani variază între 6% și 11%. Aspectul histologic în microscopia optică, în imunofluorescență și în microscopia electronică (al glomerulonefritei membranoase asociată cu neoplazii), nu diferă de cel întâlnit în glomerulopatia membranoasă idiopatică. Două alte forme de glomerulonefrită au fost semnalate mai frecvent: *glomerulonefrita mezangiocapilară* (adenocarcinomul de rect, carcinomul bronhopulmonar, adenocarcinomul mamar) și *glomerulonefrita rapid progresivă* (cu semilune). Incidența neoplaziilor a fost de 7%, într-un grup de glomerulonefrite cu semilune. Alte tipuri de glomerulopatii

găsite asociate tumorilor maligne au fost: *glomerulonefrita cu depozite de IgA*, *glomerulonefrita cu proliferare mezangială și boala glomerulară cu modificări minime*.

Tablou clinic. Aspectul clinic cel mai frecvent al glomerulopatiilor asociate neoplaziei este *sindromul nefrotic*, corespunzător și cu incidența mai mare a glomerulonefritei membranoase la examenul histologic. Sindromul nefrotic se manifestă, înainte ca tumora să fie diagnosticată, la aprox. 40% din cazuri. Din ansamblul sindroamelor nefrotice la adulții peste 40 ani, între 7% și 10%, au la bază un cancer ocult și incidența crește cu vârsta.

Proteinuria asimptomatică la pacienții cu neoplazii, poate fi datorată unei glomerulopatii paraneoplazice. În asociație cu hematuria, s-ar întâlni la 12% din cazurile de neoplazii. Prezența numai a proteinuriei și/sau microhematuriei nu poate fi atribuită afectării glomerulare paraneoplazice, decât după excluderea altor numeroase cauze, care dau manifestări asemănătoare.

Sindromul urinar patologic și sindromul nefrotic nu se însoțesc de obicei de deteriorare funcțională renală; de regulă, evoluția neoplaziei depășește ca ritm de evoluție progresia afectării renale.

Patogenie. Patogeneza glomerulopatiilor în neoplazii este, după majoritatea studiilor, mediată imun. În situații mai rare, afectarea glomerulară este rezultatul unei amiloidoze sau unei coagulări diseminate intravasculare. Ultima condiție patologică realizează clinic un sindrom hemolitic-uremic, iar histologic o microangiopatie trombotică.

Patogeneza imună a glomerulonefritelor paraneoplazice presupune identificarea antigenelor, tipul răspunsului imun și mecanismele care induc injuria glomerulară. Există date imunohistochimice care incriminează 4 tipuri de antigene: antigene tumorale, antigene fetale reexpresate, antigene virale și antigene autologe non-tumorale. Glomerulopatia este mediată prin complexe imune, antigenele reprezentând componente ale celulelor neoplazice. Antigene și anticorpi pentru melanom au fost detectate în depozitele glomerulare. Eluate din glomeruli s-au dovedit a reacționa încrucișat cu antigene de carcinom bronșic, colonic sau gastric. La peste 80% din pacienții cu neoplazii, au fost găsite complexe imune circulante. Totuși, deși complexele imune circulante sunt frecvente, glomerulopatia este rară și este mai ales de tip membranos și nu proliferativ. Este foarte probabil ca pacienții cu neoplazie și la care se dezvoltă o glomerulopatie, să nu fie capabili să producă o cantitate adecvată de anticorpi pentru a elimina pe cale imună excesul de antigen și complexele imune în totalitate.

În rare cazuri, răspunsul imun se însoțește de producerea de antigene fetale reexpresate (de ex. antigen carcinoembrionar) și de anticorpi corespunzători. Astfel de antigene au fost găsite atât în tumori, cât și în depozitele glomerulare. Antigenele virale par a juca un rol în leziunile glomerulare asociate cu leucemii și limfoame, dar nu în glomerulopatiile din tumorile solide. A fost evocat, de asemenea, ca mecanism imun, depunerea glomerulară de antigene autologe non-tumorale și formare de autoanticorpi nespecifici și astfel dezvoltarea autoimunității.

Relația cauzală dintre neoplazie și nefropatie este puternic susținută de demonstrarea de antigene tumorale și de anticorpi corespunzători, la nivel glomerular. În plus au fost aduse și alte argumente decât cele imunologice directe: 1) există o relație temporală între tumoră și nefropatie, deși la o parte din bolnavi, leziunile renale se constituie în etapa neoplaziilor asimptomatice și preced diagnosticul neoplaziei; 2) la îndepărtarea tumorii tulburările renale regresează; 3) recurența tumorii se asociază cu recurența nefropatiei.

AMILOIDOZA ÎN NEOPLAZII

Amiloidoza sistemică, inclusiv renală, este o complicație comună în special în mielomul multiplu și limfoame, dar și în tumorile solide (vezi cap. "Amiloidoza renală"). Carcinoamele se asociază cu depunere de amiloid AA, în timp ce în cazul hemopatiilor maligne cu celule B, proteina amiloidogenică este un lanț ușor monoclonal (amiloidoză AL). Dintre tumorile renale, amiloidoza este mai frecventă, în hipernefron. Se presupune că celulele tumorale (celulele epiteliale) secretă un precursor de amiloid, care apoi este clivat și precipitat ca amiloid. Depunerea de amiloid se face în rinichiul controlateral și în ficat.

Amiloidoza renală agravează prognosticul neoplaziilor, dar evoluția sa este mai lentă decât a tumorii de bază, care definește prognosticul.

AFFECTAREA RENALĂ ÎN LIMFOAME ȘI LEUCEMII

Complicațiile renale ale limfoamelor și leucemiilor sunt în mare parte asemănătoare celor produse de tumorile maligne solide. Ele se produc pe căi și prin mecanisme diferite, și au consecințe funcționale ușoare sau severe (tabelul IV). Infiltrarea parenchimului renal - nodulară sau difuză - se produce la aprox. 2/3 din cazurile de limfoame și la 50% din leucemii.

În leucemia limfoblastică este mai frecventă infiltrarea cu celule leucemice, bilaterală și difuză a cortexului. Amiloidoza renală se întâlnește în hemopatiile maligne cu celule B, și clasic în mielomul multiplu. Complicațiile datorate terapiei sunt numeroase - atât pentru chimioterapie, cât și pentru terapia radiantă. Nefropatia urică acută și cronică sunt complicații comune, dacă nu se aplică măsuri preventive. Glomerulopatiile sunt complicații rare în limfoame și leucemii. Boala glomerulară cu leziuni minime a fost semnalată mai frecvent în boala Hodgkin și în leucoza limfoidă cronică, dar și alte tipuri morfologice de glomerulonefrite au fost raportate în diverse hemopatii maligne.

TABELUL IV

Afectarea renală în limfoame și leucemii

Infiltrarea parenchimului renal
Amiloidoză
Glomerulopatii

TABEL IV (continuare)

Asociață terapiei
Nefropatia urică, acută și cronică
Coagulare intravasculară diseminată

Corelații morfoclinice. Tabloul clinic nefrologic cel mai frecvent în boala Hodgkin, în limfoamele non Hodgkin și în leucemii, este reprezentat de *sindromul nefrotic*. El poate precede descoperirea hemopatiei sau, mai frecvent, evoluează simultan. Sunt prezente proteinuria severă, hipoproteinemie și hipercolesterolemia, dar sunt rare microhematuria, hipertensiunea și afectarea funcțională renală.

Relația cauzală între sindromul nefrotic și boala Hodgkin este probată de remisiunea sindromului nefrotic după chimioterapie sau radioterapie și reapariția proteinuriei în perioadele de recădere a bolii.

Leziunea histologică renală cea mai frecventă în boala Hodgkin este reprezentată de boala glomerulară cu leziuni minime; foarte rar au fost semnalate glomerulonefrita membranoasă, glomerulonefrita mezangiocapilară și glomeruloscleroza focală. La examenul în imunofluorescență se găsesc depozite de IgG, IgM și complement C3, subendotelial, intramembranar și/sau subepitelial.

Leziuni glomerulare variate se pot întâlni și în leucemia limfoidă cronică și în limfoamele B. Au fost astfel semnalate glomerulonefrita mezangiocapilară (cu crioglobulinemie tip I și tip II), glomerulonefrita membranoasă și glomeruloscleroza focală și segmentară. Predominanța glomerulonefritei mezangiocapilare în leucemia limfoidă cronică s-ar explica prin complicațiile infecțioase mai frecvente în acest tip de leucemie.

Patogeneza glomerulopatiilor în limfoame și leucemii este cel mai probabil imună. În boala Hodgkin modificările din boala glomerulară cu leziuni minime par a fi datorate unor anomalii ale celulelor T, cu reducerea celulelor T4 helper și creșterea celulelor T8 supresoare. Creșterea eliberării de proteaze sau limfokine de către celulele T ar modifica permeabilitatea glomerulară și ar conduce la proteinurie și, mai frecvent, la sindrom nefrotic.

O ipoteză alternativă pentru glomerulopatii, implică virusurile corelate cu limfoame și leucemii sau infecțiile virale intercurrente. Câteva dovezi au fost aduse prin studiile de imunopatologie, care au identificat variabil în depozitele imune, antigene virale și anticorpi (de ex. virus herpes zoster, virus Epstein-Barr, virusul leucemiei murine în experiment).

Afectările glomerulare în boala Hodgkin sau în limfomul non Hodgkin, și în special boala glomerulară cu leziuni minime, pot răspunde foarte bine la agenți citotoxici (ca de ex. ciclofosamidă sau alfa interferon).

NEFROTOXICITATEA MEDICAMENTELOR ANTINEOPLAZICE

Medicamentele antineoplazice de tipuri variate - agenți alkilanți, antibiotice, antimetaboliți etc. pot avea o acțiune toxică renală directă. Ea

se exercită, în general, dependentă de doză de la leziuni minime, tubulare și interstițiale, asimptomatice, până la insuficiență renală acută (tabelul V). Deshidratarea, tulburările electrolitice preexistente, administrate de AINS, potențează acțiunea nefrotoxică.

Cisplatin, agent alkilant larg utilizat și eficace în diverse tipuri de cancer (neoplasm bronhopulmonar, ovarian, testicular etc.), are o nefrotoxicitate dependentă de doză. Efectul toxic se poate manifesta gradat sau, mai rar, brusc. Reacția nefrotoxică este de tip tubulointerstițial, cisplatin fiind secretat de celulele tubulare. Leziunile histologice sunt predominante în celulele tubulare proximale (vacuolizare, degenerare hidropică, necroză tubulară focală), dar și la nivelul membranei bazale tubulare (degenerare). Nu se produc leziuni în glomeruli sau în vasele intrarenale.

Nefrotoxicitatea se manifestă variabil prin: proteinurie tubulară, scăderea clearance-ului la creatinină, deficit de concentrare a urinei, numeroase defecte tubulare: pierdere de magneziu (cu hipomagneziemie), hiperaminoacidurie, acidoză tubulară renală. Hipomagneziemia este medie-severă, se manifestă după câteva săptămâni, poate fi prelungită și însoțită de hipocalcemie și tetanie. Dozele de cisplatin, care predispun la nefrotoxicitate, sunt mai mari de $25\text{-}30\text{ mg/m}^2$ săptămână.

Prevenirea sau reducerea efectelor nefrottoxice ale cisplatin se poate obține printr-o hidratare adecvată și forțarea diurezei (furosemid, manitol). Unii autori recomandă ca perfuzia de ser fiziologic să precedă administrarea medicației cu 12 ore, și să continue după cisplatină, alte 12 ore. Prevenția disfuncției renale acute se poate realiza și prin folosirea de medicamente renoprotective ca verapamil ($80\text{ mg} \times 3/\text{zi}$), cimetidina ($200\text{ mg} \times 3/\text{zi}$) și/sau metil prednison (250 mg în prima zi).

Noul compus de platinium - *carboplatin* - are o nefrotoxicitate mai mică decât cisplatină. Disfuncția renală este detectată prin determinarea urinară a enzimelor tubulare și prin hipomagneziemie. Creatinina serică și clearance-ul la creatinină sunt rar afectate. Efectele nefrottoxice sunt detectabile cu o frecvență crescută, la doze mai mari de 900 mg/m^2 .

Nefrotoxicitatea acută poate fi prevenită prin hidratare corectă, la fel ca la administrarea de cisplatin.

Preparatele de nitrosouree (streptozocin, semustine, carmustine, lomustine) sunt potențial nefrottoxice. Un grad de disfuncție renală se întâlnește la 65% din pacienții care primesc streptozocin. O doză cumulativă mai mare de 4 g/m^2 se asociază cu o frecvență mai mare a efectelor toxice. Leziunile histologice renale în cazul nefrotoxicității sunt atrofia tubulară, infiltrat și fibroză interstițială. Modificări patologice similare se găsesc la bolnavii tratați cu doze mai mari de $1\text{ }400\text{ mg/m}^2$ de semustin (în cazul melanomului malign).

Manifestările de nefrotoxicitate includ: proteinurie (mică), cu sediment urinar sărac, sindrom Fanconi, acidoză tubulară renală, hipokaliemie, glicozurie, hipofosfatemie, diabet insipid nefrogen. Au fost semnalate cu frecvență foarte rară, HTA, insuficiența renală progresivă și insuficiența renală acută oligurică.

Ifosfamida este un agent alkilant cu nefrotoxicitate corelată cu doza. La doze mai mari de 60 mg/kg, aprox. 60% din pacienții tratați dezvoltă un grad de insuficiență renală. Toxicitatea este crescută în cazul administrării concomitente cu cisplatin și la pacienți cu disfuncție renală preexistentă. Nefrotoxicitatea se exercită la nivel tubular, cu leziuni minim-moderate, până la necroză tubulară acută.

Tulburările cele mai frecvent întâlnite sunt: eliminarea crescută de enzime tubulare, acidoza tubulară renală, glicozuria, hiperaminoaciduria, diabetul insipid nefrogen și, mai ales, hipofosfatemia (prin reducerea reabsorbției tubulare).

Metotrexatul este un antimetabolit eficace ca chimioterapic, în numeroase tipuri de tumori solide și în unele hemopatii maligne (leucoza limfocitară acută, limfom non Hodgkin). Dozele standard folosite nu sunt nefrotoxice, dar dozele mari administrate fără hidratare abundentă sau alcalinizarea urinei produc efecte renale toxice, cu creșterea creatininei, la cel puțin 10% din pacienți. Efectul nefrotoxic s-ar putea explica prin precipitarea metotrexatului în tubii renali, dar posibil și prin injurie tubulară toxică sau constricția arteriolei aferente.

Tabloul clinic al nefrotoxicității este cel al unei insuficiențe renale nonoligurice.

Prevenirea efectelor toxice renale se realizează prin expansiune volemică pentru a realiza o diureză mai mare de 150 ml/oră și prin alcalinizarea urinei.

Unele antibiotice folosite în chimioterapia antineoplazică dau nefrotoxicitate rară, corelată cu doza, dar severă. *Mitomycina C*, folosită în carcinoamele digestive, poate să producă un sindrom hemolitic-uremic sau un grad de hemoliză. Se apreciază că mitomycina C poate să precipite o anemie hemolitică microangiopatică, în unele circumstanțe. La pacienții care primesc mitomycină, este necesară monitorizarea funcției renale, a numărului de trombocite și eritrocite. *Mithramycina*, administrată în cancerul testicular și glioblastoame, produce o toxicitate cumulativă și persistentă. Proteinuria a fost semnalată la aprox. 80% din pacienții tratați, iar insuficiența renală la aprox. 40%, după administrarea în cure repetate.

Efectul toxic se exercită la nivel tubular, ca urmare a eliminării și concentrării sale renale rapide. Leziunile histologice produse constau în necroză tubulară, proximală și distală și atrofie tubulară consecutivă.

Administrarea de *alfa-interferon* se poate complica rar cu nefrotoxicitate manifestată prin proteinurie, creșterea creatininemiei și chiar insuficiență renală acută. Tulburările renale sunt, de obicei, reversibile. Mecanismul injuriei renale este, foarte probabil, dezvoltarea de autoanticorpi, și ca urmare nefrită interstițială și afectare glomerulară.

Sindromul de liză tumorală apare adesea după tratamente chimioterapice sau după terapia cu radiații, în unele hemopatii maligne (leucemii, limfoame) sau tumori solide. El realizează o nefropatie urică acută (hiperuricemică) cu insuficiență renală acută oligurică.

Tulburarea fiziopatologică de bază este hiperproducția de urați și precipitarea acidului uric în tubii renali. Ca urmare a lizei tumorale (prin chimioterapice sau radiații) se eliberează o mare cantitate de acizi nucleici, care sunt rapid degradați în urați. Tipic, concentrația serică de acid uric depășește 12-15 mg/dl și în condițiile unui flux urinar scăzut și pH urinar acid, scade solubilitatea acidului uric în tubii renali și acesta precipită (în tubi). Blocajul tubular duce la necroză tubulară, inflamație și insuficiență renală.

Diagnosticul sindromului de liză tumorală cu insuficiență renală se bazează pe circumstanțele clinice, pe eliminarea altor cauze de insuficiență renală și pe determinarea raportului urinar acid uric/creatinină. Un raport > 1 sugerează hiperproducția de acid uric, în timp ce valori sub 0,75 sunt specifice pentru alte forme de insuficiență renală acută.

Profilaxia nefropatiei urice acute se face cu allopurinol (300-400 mg/zi), încărcare cu lichide pentru a menține o diureză de minim 2 500 ml/zi și administrarea de bicarbonat de sodiu (pentru alcalinizarea urinei). Dacă a apărut insuficiența renală, se pot adăuga la allopurinol și administrarea largă de lichide, diuretice de ansă (furosemid în doze mari).

Liza tumorală poate să realizeze, mai rar, un alt tip de insuficiență renală acută, caracterizat prin hiperuricemie, hiperfosfatemie, hiperkaliemie și hipocalcemie. Tulburarea este extrem de severă la pacienții cu disfuncție renală preexistentă.

TABELUL V

Nefrotoxicitatea medicației antineoplazice

<i>Medicamente</i>	<i>Toxicitatea renală</i>	<i>Tipul de toxicitate</i>
Cisplatin	Severă Corelată cu doza	IRA (> 100 mg/m ² /zi) Disfuncție renală progresivă Hipomagneziemie Acidoză tubulară renală
Carboplatin	Toxicitate mai mică decât cisplatin	
Nitrosouree	Toxicitate severă	Toxicitate tubulară HTA IR progresivă Oligoanurie
Ifosfamide	Corelată cu doza	Hipofosfatemie Insuficiență renală Necroză tubulară acută
Methotrexate	Doze convenționale sigure Doze mari (1 g/m ²) pot fi nefrottoxice	Insuficiență renală
Azacytidine	Numai în folosire prelungită	Toxicitate tubulară
Mitomycina	Rară, dar severă	Sindrom hemolitic-uremic
Nytramycin	De obicei corelată cu doza	Proteinurie IR progresivă IRA (rar)
Interferon	Rar	Proteinurie Insuficiență renală

BIBLIOGRAFIE SELECTIVĂ

- ALEXANIAN R. et al - Renal failure in multiple myeloma: pathogenesis and prognostic implications, *Arch. Intern. Med.*, 1990, 150, 1 693.
- BATAILLE R., HAROUSSEAU J. L. - Multiple myeloma, *N. Engl. J. Med.*, 1997, 336, 23-30.
- CAMERON J. S. - The nephrotic syndrome in the elderly. *Seminars in Nephrology*, 1996, 16, 319-329.
- DELLA ROSSA A. et al - Cryoglobulins and cryoglobulinemia, *Clin. Rev. Allergy Immunol.*, 1998, 16, 249.
- FOERSTER J. - Waldenström's macroglobulinemia. In *Wintrob's Clinical Hematology*. Ed. By Lee G. R. et al, 10-th ed., Williams and Wilkins, 1999, p. 2 681.
- HAWKINS P. N., TAN S. Y., PEPYS M. B. - Amyloidosis. In *Oxford Textbook of Clinical Nephrology* Sec. Edition, Davison A. M. et al (Eds), Oxford Medical Publication 1998, 774-804.
- KENOUGH S., MERY J. PH. - The patients with sarcoidosis. In "Oxford Textbook of Clinical Nephrology" Second Edition, Ed. by Davison A. M. et al, Oxford Medical Publications, 1998, p. 837-843.
- KOCH K. M. - Dialysis - related amyloidosis, *Kidney International*, 1992, 41, 1 416-1 429.
- LIVNEH A., ZEMER D., LANGEVITZ P. et al - Colchicine in the treatment of AA and AL amyloidosis, *Seminars in Arthritis and Rheumatism*, 1993, 23, 206-214.
- MOULIN B., CHANTREL F., PETITJEAN P., RONCO P. M. - Glomerular lesions in chronic lymphoproliferative disorders, *J. Nephrol.*, 1995, 8, 20-26.
- PAIS B., PANADES M. J., RAMOS J. et al - Glomerular involvement in type I cryoglobulinemia, *Nephrol. Dial. Transplant*, 1995, 10, 130-132.
- PENESCU M. - Amiloidoza renală. În "Manual de nefrologie", Ursea N., Fundația Română a Rinichiului, 2001, 1 063-1 074.
- RONCO P. M. et al - Kidney involvement in plasma cell dyscrasias. In "Oxford Textbook of Clinical Nephrology" Second Edition, Ed. by Davison A. M. et al, Oxford Medical Publications, 1998.
- SIPE J. D., COHEN A. S. - Amyloidosis - In "Harrison's Principles of Internal Medicine, 14-th Edition, Fauci A. S. et al (Eds), Mc Graw Hill, 1998, pag. 1 856-1 860.
- TARANTINO A., CAMPISSE M., BANFI G. et al - Long-term predictors of survival in essential mixed cryoglobulinemic glomerulonephritis, *Kidney International*, 1995, 47, 618-623.
- URSEA N. - Manual de nefrologie, Fundația Română a Rinichiului, 2001.
- VELTMAN G. A. M. et al - Renal disease in Waldenström's macroglobulinemia, *Nephrol. Dial. Transplant.*, 1997, 12, 1 256.
- WINEARLS C.G. - Nephrology forum: acute myeloma Kidney, *Kidney Internat.*, 1995, 48, 1347.

CAPITOLUL XIV

RINICHIUL ÎN SARCINĂ

Prof. Dr. ION I. COSTICĂ, Dr. ANTONELA DUMITRESCU,
Dr. LĂCRIMIOARA MEDRIHAN

Modificări renale în timpul sarcinii..	428
Modificări structurale	428
Modificări hemodinamice..	429
Complicații renale în sarcină	429
Infecția tractului urinar (ITU) la gravide	429
Bacteriuria asimptomatică	430
Tratament	430
Alegerea antibioticului	430
Durata tratamentului ..	430
Recidivele.....	430
Tratamentul prelungit..	430
Evaluarea post partum	430
Infecția urinară simptomatică.	431
Cistita acută	431
Tratament	431
Alegerea antibioticului	431
Durata tratamentului ..	431
Pielonefrita acută.....	432
Tratament	432
Spitalizarea, terapia sim-	
ptomatică și de reechi-	
librare hidroelectrolitică	432
Prelevarea uroculturii..	432
Alegerea antibioticului	432
Durata tratamentului ..	432
Urosepsisul cu germeni gram	
negativi	432
Hematuria în sarcină.....	433
Hidronefroza și hidroureterul acut	433
Ruptura netraumatică a tractului	
urinar	434
Insuficiența renală acută în sarcină	434
Condiții etiopatogenice.....	435
Obstrucția căilor urinare	435
Preeclampsia și eclampsia	435
Necroza tubulară acută	435
Necroza corticală bila-	
terală	435
Forme de insuficiență renală acută	
specifice sarcinii	435
Ficatul gras acut de sarcină	436
Insuficiența renală acută	
idiopatică post partum	436
Sarcina și bolile renale cronice.....	437
Consecințele clinice ale dis-	
funcției renale în sarcină	437
Impactul afectării renale	
asupra sarcinii	438
Funcția renală conser-	
vată sau numai ușor	
redușă.....	438
Insuficiența renală mo-	
derată	438
Insuficiența renală severă	438
Supravegherea și tratamen-	
tul prenatal al principalelor	
nefropatii.....	438
Glomerulonefrita cronică	439
Pielonefrita cronică.....	439
Nefropatia de reflux ..	439
Urolitiaza	439
Nefropatia diabetică ...	439
Polichistoza renală auto-	
somal dominantă	439
Lupusul eritematos sis-	
temic.....	439
Poliarterita nodoasă....	439
Sclerodermia sistemică	439
Intervenții chirurgicale	
anterioare pe tractul	
urinar	439
Rinichiul unic după ne-	
frectomie sau rinichiul	
pelvin	439

Stenoza arterelor renale	439	Prevalența HTA.....	448
Tratamentul antenatal.....	439	Prognosticul matern	448
Monitorizarea funcției renale.....	439	Prognosticul fetal.....	448
Monitorizarea tensiunii arteriale	440	Morfopatologia și fiziopatologia în HTA indusă de sarcină	448
Supravegherea fetală și stabilirea momentului nașterii.....	440	Morfopatologia patului utero-placentar în HTA indusă de sarcină.....	448
Rolul biopsiei renale în sarcină.....	440	Morfopatologia leziunilor renale în HTA indusă de sarcină.....	449
Diagnosticul diferențial între nefropatia cronică, HTA și preeclampsie.....	440	Afectarea hepatică și sindromul HELLP în HTA indusă de sarcină.....	449
Problemele asociate sarcinii în cursul diferitelor boli renale.....	441	Afectarea SNC în HTA indusă de sarcină.....	450
Sarcina la femeia aflate în dializă cronică	443	Manifestările cardiovasculare și sistemul renin-angiotensină în HTA induse de sarcină	450
Sarcina la femeia cu transplant renal	444	Tratamentul HTA indusă de sarcină	450
Hipertensiunea arterială în sarcină	445	Tratamentul medicamentos	451
Hipertensiunea indusă de sarcină	446	Tratamentul preeclampsiei fulminante	452
Diagnosticul clinic.....	446	Tratamentul eclampsiei	452
Epidemiologia HTA indusă de sarcină	447	Hipertensiunea cronică.....	453
Factorii de risc general ..	447	Bibliografie selectivă	453
Elementele de genetică în HTA indusă de sarcină ..	447		

I. MODIFICĂRI RENALE ÎN TIMPUL SARCINII

În timpul sarcinii normale tractul urinar suferă modificări semnificative care explică de ce femeia gravidă nu poate fi evaluată după standardele normalității funcției renale la femeia negravidă.

Modificări structurale. Diametrul longitudinal renal crește cu 1 - 1,5 cm pe parcursul sarcinii normale, în principal datorită măririi volumului intravascular și spațiului interstițial. Structura microscopică a rinichiului rămâne similară la gravide și negravidă, iar ecografia indică o creștere cu 70% a volumului renal la începutul trimestrului III de sarcină. Urografia intravenoasă efectuată la 6 luni după naștere evidențiază scăderea dimensiunilor rinichilor cu circa 1 cm, comparativ cu cele înregistrate imediat după naștere.

Cea mai evidentă modificare a tractului urinar în sarcină este dilatația calicelor, bazinețului și ureterului, mai accentuată pe partea dreaptă și prezentă la 90% dintre gravide în trimestrul III de sarcină. Dilatația se însoțește de hipertrofia mușchiului neted ureteral și de hiperplazia țesutului conjunctiv. Cauza dilatației ureterale este incomplet precizată; unii cercetători invocă mecanisme hormonale, iar alții consideră că obstrucția este

elementul principal. Staza importantă favorizează infecția sau poate transforma în pielonefrită bacteriuria asimptomatică asociată sarcinii.

Ureterele dilatate conțin cantități importante de urină, ceea ce determină apariția erorilor în cazul colectării minutate a urinei (pentru determinarea proteinuriei, creatininei și hormonilor în urină). Aceste erori pot fi evitate dacă gravida rămâne în decubit lateral stâng timp de o oră înainte de colectarea urinei.

Rareori dilatația ureterală produce sindromul de "distensie", caracterizat prin durere abdominală și, ocazional, prin creșteri minime ale creatininei serice, modificări ce dispar prin plasarea stenturilor ureterale.

Modificări hemodinamice. Rata de filtrare glomerulară și fluxul plasmatic renal cresc cu 30 - 50% în cursul sarcinii. Creșterea apare în primele zile după concepție și atinge valori maxime în primul trimestru. Mecanismul care stă la baza acestor modificări este necunoscut.

Creșterea ratei de filtrare glomerulară are consecințe clinice importante. Producția de creatinină este nemodificată pe parcursul sarcinii, dar *clearance-ul* creatininei crește. Consecința este scăderea valorilor creatinine-miei. Valorile creatininei serice peste 0,9 mg/dl sau ale BUN peste 14 mg/dl indică existența unei afectări renale.

Modificările hemodinamice renale produc creșterea excreției urinare de glucoză, aminoacizi, vitamine hidrosolubile.

II. COMPLICAȚII RENALE ÎN SARCINĂ

În acest capitol se vor prezenta complicațiile renale care apar de novo în perioada prenatală sau puerperală; acestea sunt sistematizate în tabelul I.

TABELUL I

Complicațiile renale în sarcină

-
1. Infecțiile tractului urinar:
 - a) bacteriuria asimptomatică
 - b) infecția simptomatică - cistita acută
- pielonefrita acută
 - c) urosepsisul cu germeni gram negativi aerobi
 2. Hematuria
 3. Hidronefroza și hidroureterul acut
 4. Ruptura netraumatică a tractului urinar
 5. Insuficiența renală acută
 6. Forme de insuficiență renală acută specifice sarcinii:
 - a) ficatul gras acut de sarcină
 - b) sindromul hemolitic - uremic
-

1. INFECȚIA TRACTULUI URINAR (ITU) LA GRAVIDE

Reprezintă cea mai frecventă afecțiune urinară din timpul sarcinii și este produsă în 75-90% din cazuri de *Escherichia coli*. Ea determină forme

clinice asimptomatice sau simptomatice, joase sau înalte, necomplicate sau complicate și are manifestări clinice (polakiurie, disurie, micțiuni imperioase și nicturie) cu valoare diagnostică relativ mică în condițiile particulare sarcinii.

a) BACTERIURIA ASIMPTOMATICĂ

Este prezentă la aproximativ 5% dintre gravide și poate fi cauza a numeroase complicații pentru mamă (anemie, preeclampsie etc.) și făt (greutate scăzută la naștere, prematuritate, deces). Bacteriuria asimptomatică în timpul sarcinii trebuie obligatoriu tratată.

Tratament. *Alegerea antibioticului* se face în funcție de antibiogramă. Terapia inițială se face de obicei cu sulfamide cu durată scurtă de acțiune sau cu nitrofurantoin; agenții mai potenți sunt rezervați pentru infecțiile simptomatice și pentru tratamentul recurențelor.

Ampicilina și cefalosporinele produc rareori reacții adverse fetale și pot fi administrate pe tot parcursul sarcinii.

Sunt contraindicate tetraciclinele (colorează dinții copilului prin legarea de ortofosfați), care pot da, rareori, complicații materne de tipul ficatului gras acut. Sulfamidele administrate în ultimele 2-3 săptămâni de sarcină cresc riscul hiperbilirubinemiei fetale și al icterului nuclear. Nitrofurantoina folosită în ultimele săptămâni poate precipita hemoliza, datorită deficitului de fosfatdehidrogenază eritrocitară la nou-născut.

Durata tratamentului nu este încă definitiv stabilită. Întrucât peste 60% din gravide au numai afectare vezicală, se preferă terapia relativ scurtă, de 10-14 zile. Rezultatul este superior terapiei cu doză unică sau de foarte scurtă durată (3 zile), dar și terapiei prelungite; aceasta din urmă poate fi evitată printr-o atență supaveghere a gravidei, cu uroculturi de control după 72 ore de la începerea tratamentului, după 7 zile de la terminarea tratamentului și apoi lunar pentru tot restul sarcinii.

Recidivele sunt reprezentate de recăderi și reinfecții. Aproximativ 25% din pacientele tratate vor avea o recidivă pe parcursul sarcinii. În acest caz se repetă urocultura și se administrează cea de-a doua cură terapeutică în funcție de rezultatul antibiogramei. Deoarece *E. coli* produce majoritatea infecțiilor inițiale și a recidivelor, este utilă, uneori, serotiparea *E. coli*.

În cazul recăderilor sau a rezistenței la prima cură antibiotică, terapiile ulterioare vor produce eradicarea bacteriuriei asimptomatice doar în 4% cazuri.

Tratamentul prelungit are în vedere recidivele frecvente ale bacteriuriei (3 și peste 3) și, îndeosebi, caracterul de recădere al acestora; se realizează în conformitate cu indicațiile antibiogramei și tehnica terapiei profilactice sau supresive, folosind cu precădere antibioticele din grupa indicată pentru tratamentul inițial.

Evaluarea post partum. Nu există un consens în ceea ce privește evaluarea post partum a bacteriuriei asimptomatice. 20% din pacientele cu

bacteriurie asimptomatică au anomalii radiologice, iar procentul este mai mare la cele cu infecții urinare acute și/sau infecții dificil de eradicat pe parcursul sarcinii. Urografia i.v. ar trebui efectuată după minimum 4 luni de la naștere, în cazul bacteriuriei asimptomatice asociată cu următoarele criterii adiționale:

- bacteriurie dificil de eradicat;
- episod de ITU acută, simptomatică;
- istoric de ITU acute, anterioare sarcinii;
- bacteriurie asimptomatică persistentă/recurentă sau infecție acută post partum.

Printr-o astfel de explorare pot fi depistate aproximativ 90% dintre femeile cu anomalii majore de tract urinar.

b) INFECȚIA URINARĂ SIMPTOMATICĂ

Este reprezentată în principal prin cistita acută, pielonefrita acută și urosepsisul cu germeni gram negativi aerobi.

A. CISTITA ACUTĂ

Apare la 1% dintre gravide și are o simptomatologie clinică adeseori greu de diferențiat de manifestările produse de sarcină. Elementele principale care indică existența infecției urinare sunt: hematuria, disuria, durerea retropubiană, precum și urocultura pozitivă. Etiologia este similară cu a bacteriuriei asimptomatice și dominată de *E. coli*.

Tratament. *Alegerea antibioticului se face de regulă empiric și se modifică ulterior, în funcție de antibiogramă (mai ales pentru recidive). Se mențin aceleași contraindicații și limitări în folosirea antibioticelor ca și pentru bacteriuria asimptomatică, dar subordonate unui triplu obiectiv (suprimarea simptomelor, eradicarea infecției și prevenirea pielonefritei acute) și corelate cu severitatea clinică a infecției.*

Astfel, pentru cazurile cu simptomatologie ușoară se folosesc, de regulă, ampicilina (amoxicilina), sulfamidele cu durată scurtă de acțiune și nitrofurantoina, toate având însă limitări proprii importante (rezistența relativ frecventă in vitro la ampicilină și sulfamide, efect suboptim la nitrofurantoină în cazul afectării aparatului urinar superior). Pentru cazurile cu simptomatologie mai severă se preferă tratament empiric cu amoxicilină-clavulanat sau cefalosporine din generația II sau III (procentul eșecurilor în folosirea cefalosporinelor din generația I poate fi mare).

Durata tratamentului nu este încă definitiv stabilită. În rimp ce mulți autori recomandă două săptămâni de tratament, alții consideră că un tratament de 3-7 zile este satisfăcător.

B. PIELONEFRITA ACUTĂ

Apare la 20-30% dintre gravidele cu bacteriurie asimptomatică netratată și reprezintă o boală severă sau potențial severă pentru orice femeie gravidă, deoarece se asociază în 15-20% din cazuri cu bacteriemie și, relativ frecvent, cu scăderea filtrării glomerulare, cu naștere prematură și moartea fătului în uter.

Tabloul clinic poate fi foarte variat, dar diagnosticul clinic este sugerat, de regulă, de durere lombară, greață și vărsături, febră înaltă precedată de frisoane, cu sau fără simptome de cistită. Sensibilitatea dureroasă la lovirea regiunii lombare, bilateral și, mai rar, unilateral, lipsește rareori. Nu sunt foarte rare formele clinice severe cu șoc septic, insuficiență renală acută, anemie severă sau chiar detresă respiratorie acută.

Diagnosticul diferențial se face cu alte afecțiuni ale aparatului urinar, cu alte cauze de febră (infecții respiratorii, viremii acute), precum și cu alte cauze de durere abdominală acută (apendicită acută, colecistită acută, gastroenterită, abruptio placentae). În trimestrul III de sarcină este adeseori foarte dificilă diferențierea pielonefritei acute de apendicita acută.

Tratament. Pentru un tratament corect sunt necesare: *spitalizarea, terapia simptomatică și de reechilibrare hidroelectrolitică* (adeseori parenterală) și evaluarea repetată a funcției renale și a echilibrului hemodinamic general. *Prelevarea uroculturii* este obligatorie și, după caz, a hemoculturii.

Alegerea antibioticului. Se preferă administrarea parenterală de antibiotice care realizează concentrații mari în sânge și în parenchimul renal, cum sunt ampicilina și cefalosporinele. Administrarea parenterală se continuă până ce febra și intoleranța digestivă sunt controlate și este posibilă administrarea per os a aceluiași antibiotic sau a altuia indicat de antibiogramă. Lipsa răspunsului clinic (febră, stare generală alerată) și urinar (urocultura pozitivă la 24-48 ore de tratament) impune modificarea terapiei în conformitate cu antibiograma.

Durata tratamentului, obișnuit fixată la 14 zile, este în prezent extinsă la 3-6 săptămâni. Unii autori recomandă ulterior tratament supresiv continuu pe tot parcursul sarcinii și 2 săptămâni post partum. Există diferite regimuri terapeutice; unul dintre acestea constă în administrarea de metenamină. Alți autori indică tratamentul prompt al infecțiilor recurente. Controlul perioric (lunar) prin urocultură este obligatoriu până la sfârșitul sarcinii, iar cel radiologic este necesar după 4 luni de la naștere, mai ales în caz de PNA severe sau recidivante.

C) UROSEPSISUL CU GERMENI GRAM NEGATIVI

Apare corelat cu formele severe de pielonefrită, precum și la persoanele cu infecții urinare complicate (diabet, vezică neurologică, litiază) sau supuse manevrelor instrumentale. Tratamentul antibiotic recurge, de regulă,

la administrare parenterală de aminoglicozide (la care majoritatea germeilor gram negativi sunt sensibili) asociate cu ampicilina (cel puțin până la obținerea uroculturii) pentru acoperirea terapeutică a enterococilor rezistenți la aminoglicozide.

2. HEMATURIA ÎN SARCINĂ

Hematuria spontană, macroscopică sau microscopică, poate avea etiologii multiple, dintre care mai frecvente sunt: infecțiile urinare asociate sau nu cu anomalii congenitale ale tractului urinar, ruperea venelor mici din pelvisul renal dilatat (care poate recidiva la sarcinile ulterioare), glomerulonefritele acute, tuberculoza urinară, hemangioame sau neoplasme renale primare și secundare, endometrioza. Atunci când nu se găsește o cauză demonstrabilă, hematuria este considerată idiopatică; nu recidivează de obicei la sarcinile ulterioare.

Clinicianul, pe baza evaluării tuturor datelor disponibile, decide dacă investigarea etiologiei hematuriei cu ajutorul diferitelor metode paraclinice (ecografie, radiologie, RMN, endoscopie urinară etc.) reprezintă o necesitate absolută sau poate fi amânată după naștere.

3. HIDRONEFROZA ȘI HIDROURETERUL ACUT

Distensia pelvisului renal și a ureterelor, asociată cu o ușoară scădere a grosimii corticale renale, produsă de sarcina normală, nu se însoțește de manifestări clinice de boală. Foarte rar, aceste modificări pot fi extreme, producând așa numitul "sindrom de supradistensie", cu sau fără hipertensiune arterială, pielonefrită acută sau ruptură spontană de tract urinar.

În *sindromul de supradistensie* durerea cu localizare sacrată poate fi ușoară și tranzitorie sau severă, repetată și localizată sacrat sau în abdomenul inferior, iradiată spre organele genitale externe. Valorile TA pot fi permanent sau intermitent crescute. Principala caracteristică a simptomatologiei este variația cu modificările de postură și de poziție a bolnavei. Examenul de urină are sedimentul normal sau cu rare hematii, iar urocultura este negativă. Diagnosticul este confirmat ecografic. Așezarea bolnavei în decubit lateral sau în poziție genupectorală ameliorează durerea. Cateterizarea ureterală și nefrostoma pot fi necesare în cazurile severe, în timp ce chirurgia corectoare poate fi, în general, temporizată până după naștere.

În *pielonefrita acută de stază*, pe fondul manifestărilor din sindromul de supradistensie apar semnele clinice și urinare specifice, precum și confirmarea ecografică a stazei.

4. RUPTURA NETRAUMATICĂ A TRACTULUI URINAR

Permanentizarea și agravarea durerii lomboabdominale și apariția hematuriei prelungite în cursul unei pielonefrite acute de stază sau a sindromului de supradistensie sugerează (în absența unui traumatism extern sau intern) posibilitatea rupturii netraumatice a tractului urinar (tabelul II și III). Recunoașterea "iminenței rupturii" poate fi prevenită prin drenaj postural sau pe tub. Odată apărută, ruptura parenchimatooasă sau de sistem colector impune intervenție chirurgicală promptă și adeseori nefrectomie.

TABELUL II

Entități clinice asociate cu dilatația tractului urinar în sarcină

<i>Entitatea clinică</i>	<i>Caracteristici clinice</i>
<i>Sindromul de supradistensie</i>	Durere în flanc, colică renală
<i>Pielonefrita</i>	Durere în flanc, febră, bacteriurie
<i>Ruptura de tract urinar</i>	
· Retroperitoneal	Durere în flanc
Parenchimos	Formațiune tumorală: abces, hematom
	Anemie/hipotensiune prin hemoragie
	Hematurie
Sistem colector	Durere în flanc
	Formațiune tumorală: urinom perinefretic sau subcapsular
· Intraperitoneal	Hematurie (microscopică)
Parenchimos	Peritonită
Sistem colector	Durere în flanc
	Anemie/hipotensiune prin hemoragie
	Hematurie

TABELUL III

Ruptura tractului urinar

Traumatică	Formațiune tumorală, în special hematom
Nontraumatică	
Parenchimatooasă	
	Abces
	Vasculite: poliarterita nodoasă
	Boala chistică
	Congenitală: scleroza tuberoasă
Nonparenchimatooasă	Obstrucție prin litiază, infecție, reflux sau strictură
Legată de sarcină	

5. INSUFICIENȚA RENALĂ ACUTĂ ÎN SARCINĂ

Apare ca o complicație relativ rară în sarcină, dar cu potențial sever, uneori fatal. Frecvența sa a scăzut mult în ultimii ani, datorită

îmbunătățirii supravegherii și îngrijirii prenatale și reducerii avortului septic, rămânând cantonată cu precădere în ultimul trimestru de sarcină.

Există mai multe **condiții etiopatogenice** care pot conduce la IRA în cursul sarcinii:

a) *Obstrucția căilor urinare* este o cauză rară, dar importantă prin caracterul rapid dar reversibil al IRA după înlăturarea obstacolului. Obstrucția produsă de litiaza urinară trebuie avută întotdeauna în vedere la o gravidă cu durere lomboabdominală severă. Obstrucția ureterală de sarcină produsă de uterul gravid se întâlnește mai frecvent în caz de polihidroamnios. Informațiile ecografice au o valoare limitată pentru diagnostic datorită dilatațiilor căilor urinare produse de sarcină; examenul urografic este adeseori necesar pentru precizarea sediului și cauzei obstrucției urinare.

b) *Preeclampsia și eclampsia*. Insuficiența renală este frecventă în preeclampsie. În majoritatea cazurilor, acutizarea se remite după naștere. Persistența disfuncției renale, precum și formele severe de IRA sunt rare și apar numai când preeclampsia este foarte gravă. Preeclampsia este răspunzătoare pentru un procent însemnat de cazuri de IRA. Evoluția este similară cu a celei din necroza tubulară acută.

c) *Necroza tubulară acută* este produsă de hipovolemiiile severe (din "hiperenurezis gravidorum" și din pielonefrita acută asociată cu vărsături), precum și de hemoragiile uterine, mai ales în ultimul trimestru de sarcină și în perioada puerperală. Sângerarea antepartum poate fi dificil de diagnosticat sau poate fi subestimată, întrucât sângele pierdut rămâne "ascuns" în spatele placentei și trebuie descoperit cât mai repede ecografic.

d) *Necroza corticală bilaterală* este o cauză foarte rară de IRA; ea apare de obicei tardiv în cursul sarcinii, cel mai frecvent în caz de abrupție placentae, moarte fetală și eclampsie. Are mecanism ischemic, este bilaterală și simetrică, respectă medulara renală și zona corticală subcapsulară, și poate fi completă (difuză, confluentă) sau incompletă (neuniformă). Clinic, se prezintă cu hematurie macroscopică, oligurie severă sau chiar anurie absolută și hiper- sau hipotensiune arterială. Datele de laborator indică de regulă proteinurie, semne de fibrinoliză și coagulare vasculară diseminată. Evoluția tipică include anurie prelungită (până la două luni) urmată de recuperarea gradată și prelungită în timp (3-6 luni) a funcției renale, adeseori cu caracter incomplet; o îmbunătățire a funcției renale poate să survină uneori și după 1-2 ani de la episodul acut. Pierderea definitivă a funcției renale sau recuperarea ei la un nivel total nesatisfăcător poate să necesite terapie de substituție renală permanentă.

6. FORME DE INSUFICIENȚĂ RENALĂ ACUTĂ SPECIFICE SARCINII

Sunt reprezentate de ficatul gras acut de sarcină și de insuficiența renală acută idiopatică post partum, stări în care cunoașterea patogeniei și ameliorarea terapiei au înregistrat progrese în ultimii ani.

Ficatul gras acut de sarcină apare în trimestrul al treilea de sarcină sau în perioada puerperală și se caracterizează prin icter și insuficiența hepatică severă cu febră, grețuri și dureri abdominale, encefalopatie hepatică. Hiperbilirubinemia se asociază cu creșteri mici ale transaminazelor serice și creșteri mari ale acidului uric. Sunt prezente, de asemenea, semnele de coagulare intravasculară diseminată, inclusiv scăderea antitrombinei III. Leucocitoza și hipoglicemia sunt frecvente și uneori severe. Leziunea hepatică constă în depunere de micropicături de grăsime în hepatocite, fără semne de inflamație și necroză hepatică, foarte asemănătoare (ca și alterările ciclului enzimatic al ureei) cu leziunile din sindromul Reye al copilului. Frecvența afectării funcției renale a scăzut mult (comparativ cu procentele de 60% în trecut), iar severitatea acesteia s-a redus, ca urmare a recunoașterii rapide a bolii de bază și a intervenției prompte pentru terminarea sarcinii și reechilibrarea hidroelectrolitică.

Leziunile renale din ficatul gras de sarcină cu IRA sunt asemănătoare cu cele ce apar în condiții de preeclampsie și în sindromul hemolitic - uremic. În microscopia optică aspectul histologic al rinichiului poate fi normal sau marcat de vacuolizarea grasă a celulelor tubulare, cu necroze focale și modificări regenerative. În glomeruli pot fi prezenți trombi intracapilari și ocazional leziuni membrano-proliferative. În microscopia electronică se poate evidenția ocluzia segmentară a lumenului capilarelor glomerulare printr-un material asemănător fibrinei, precum și depozite subendoteliale de material fibrilar.

Insuficiența renală acută idiopatică post partum este o afecțiune extrem de rară și adeseori fatală, caracterizată prin IRA, anemie hemolitică microangiopatică și HTA ușoară sau moderată, apărând după o sarcină și o naștere lipsite de evenimente clinice deosebite. Etiologia este necunoscută, iar rolul virusurilor, medicamentelor sau imunității nu sunt dovedite clar. În schimb fiziopatologia pare asemănătoare cu cea din purpura trombocitopenică și alte boli cu coagulare intravasculară diseminată.

Boala debutează încă din prima zi după naștere sau numai după câteva săptămâni, cel mai frecvent după a doua și a cincea săptămână post partum, cu oligurie sau anurie, azotemie rapid progresivă, anemie hemolitică (frecvent) și coagulopatie de consum. Aparent independent de valorile HTA și anemiei pot exista manifestări cardio-vasculare severe (dilație cardiacă și insuficiența cardiacă congestivă) și semne de suferință neurologică severă (letargie, convulsii). Histopatologic se caracterizează prin leziuni glomerulare asemănătoare celor din sindromul hemolitic - uremic la nongravidă și leziuni arteriolare de tipul celor existente în nefroscleroza malignă și sclerodermie.

Prognosticul este rezervat, majoritatea bolnavelor decedează sau au nevoie de dializă cronică.

Tratamentul urmărește scăderea TA și cuprinde măsuri comune de control al IRA, inclusiv dializa. Folosirea precoce a anticoagulantelor, anti-

agregantelor trombocitare, transfuziilor de sânge și plasmaferezei sunt în mare măsură recomandate pe baza rezultatelor obținute cu acești agenți terapeutici în alte stări de coagulare intravasculară diseminată.

III. SARCINA ȘI BOLILE RENALE CRONICE

Deși există și opinii diferite, majoritatea specialiștilor consideră că atunci când funcția renală la non-gravide este doar ușor alterată datorită unei nefropatii cronice preexistente, iar HTA este absentă sau minimă, prognosticul obstetrical este de obicei bun, iar efectele adverse pe termen lung ale sarcinii asupra nefropatiei sunt minime sau absente. Există doar câteva entități patologice renale care fac excepție de la această regulă generală.

În acest capitol se vor expune și analiza succesiv principalele aspecte și situații legate de interrelația sarcină-boli renale cronice:

1. Consecințele clinice ale disfuncției renale în sarcină, fiziopatologia insuficienței renale și sfatul prenatal.

2. Impactul afectării renale asupra sarcinii.

3. Supravegherea și tratamentul prenatal al principalelor nefropatii.

4. Monitorizarea funcției renale în sarcină, a HTA, supravegherea fetală și stabilirea momentului nașterii.

5. Problemele asociate sarcinii în cursul diferitelor boli renale.

6. Sarcina la pacientele dializate cronic.

7. Sarcina la pacientele cu transplant renal.

1. Consecințele clinice ale disfuncției renale în sarcină, fiziopatologia insuficienței renale și sfatul prenatal. Datorită hipertrofiei compensatorii a nefronilor rezanți din rinichiul cronic bolnav, creșterea creatininei plasmatice între 1,2-1,5 mg% se înregistrează numai atunci când a fost deja pierdută aproximativ 50% din funcția renală globală. În continuare, fiecare nouă reducere a funcției renale globale se asociază cu creșteri tot mai importante ale creatininei serice. La femei, care au o masă musculară mai redusă și valori normale ale creatininei mult sub 1 mg%, hiperfiltrarea compensatorie din nefronii rezanți face să se înregistreze valori între limitele normale, chiar și atunci când s-au pierdut peste 75% din numărul inițial de nefroni și peste 50% din funcția renală inițială. Măsurarea clearance-ului creatininei și nu determinarea creatininemiei reprezintă explorarea funcțională care reflectă mai adecvat starea actuală a funcției renale restante în astfel de situații.

Majoritatea pacientelor cu afecțiuni renale sunt asimptomatice dacă rata filtrării glomerulare depășește 25% din valoarea normală. Constituții plasmatici au valori normale până în stadii avansate de boală. Declinul funcției renale se asociază cu scăderea capacității de concepție și de ducere la termen a unei sarcini.

La pacientele cu boală renală cronică trebuie răspuns la două întrebări: 1) Este sarcina recomandată? și 2) Sarcina poate continua? Dacă funcția

renală este acceptabilă, sarcina dorită trebuie permisă cât mai devreme (pentru a evita degradarea în timp a funcției renale); în cazul funcției renale semnificativ afectate (creatinina 3 mg/dl), sarcina nu trebuie permisă.

2. **Impactul afectării renale asupra sarcinii.** Întrucât prognosticul obstetrical și prognosticul renal pe termen lung variază în funcție de gradul insuficienței renale, aprecierea funcției renale anterioare sarcinii reprezintă un element de maximă importanță. Pe baza valorilor creatininemiei, pacientele pot fi clasificate în 3 grupe funcționale:

a) *Funcția renală conservată sau numai ușor redusă* înainte de sarcină (creatinina plasmatică mai mică de 1,4 mg/dl), se asociază, de regulă, cu un prognostic obstetrical bun, iar sarcina nu afectează semnificativ evoluția nefropatiei (prognostic renal la distanță bun). Unele rezerve cu privire la prognosticul bun există în caz de nefropatie lupică, GN membrano-proliferativă, glomeruloscleroza focală și segmentară, nefropatia cu IgA și nefropatia de reflux.

Ca regulă generală la această categorie de femei filtratul glomerular crește în timpul sarcinii (deși mai puțin comparativ cu gravidele fără nefropatie), iar proteinuria se accentuează, atingând uneori valori nefrotice.

b) *Insuficiența renală moderată*, persistentă, se afirmă atunci când valorile creatininei serice sunt cuprinse între 1,4-3 mg/dl înainte de sarcină, și sunt asociate sau nu cu HTA. Concluzii prognostice sigure sunt mai dificil de formulat având în vedere frecvența și severitatea unor complicații, precum deteriorarea precoce a funcției renale și HTA greu de controlat; acestea condiționează un prognostic obstetrical variabil, posibil nefavorabil și un prognostic renal adesea nefavorabil cu declinul accelerat al funcției renale post partum.

c) *Insuficiența renală severă* preexistentă este indicată de valori peste 3 mg/dl ale creatininemiei, situație în care există posibilități foarte mici de concepție, datorită amenoreei și ciclurilor anovulatorii. În caz de sarcină, riscul matern este mare, depășind cu mult probabilitatea unui prognostic obstetrical bun. În scopul conservării funcției renale restante trebuie descurajată orice sarcină, iar ideea unei eventuale noi sarcini trebuind să fie discutată după recurgerea la dializă sau transplant renal.

3. **Supravegherea și tratamentul prenatal al principalelor nefropatii** are ca obiective principale: menținerea unui echilibru optim între prognosticul obstetrical, matern și fetal; urmărirea efectelor sarcinii asupra diferitelor nefropatii și a bolilor renale existente asupra sarcinii. Evaluarea pacientelor se face la interval de 2 săptămâni până în a 32-a săptămâna de sarcină și apoi săptămânal până la naștere. Examenle clinice și paraclinice de rutină trebuie completate cu măsurarea clearance-ului creatininei și a proteinuriei, monitorizarea TA, depistarea precoce a preeclampsiei, evaluarea dimensiunilor fătului și a dezvoltării sale, depistarea precoce a bacteriuriei asimptomatice sau confirmarea infecției simptomatice de tract urinar.

În mare se au în vedere următoarele tipuri de corelații, efecte și influențe evolutive între principalele nefropatii specifice și sarcină:

- *Glomerulonefrita cronică* cu funcție renală bună nu are de regulă efecte adverse importante în lipsa HTA, dar poate fi eventual afectată de tulburările de coagulare din sarcină. Nefropatia cu IgA prezintă risc de creștere bruscă a TA și de alterare a funcției renale.

- *Pielonefrita cronică* poate fi exacerbată în condițiile bacteriuriei de sarcină, existând posibilitatea apariției de tulburări multisistemice, inclusiv sindrom de detresă respiratorie acută.

- *Nefropatia de reflux* prezintă risc de creștere tensională bruscă și de alterare a funcției renale. Unii autori consideră că prognosticul este bun, dar infecția urinară este mai frecventă.

- *Urolitiaza* predispune la infecții urinare mai frecvente, deși dilatația ureterală și staza de sarcină nu par să influențeze evoluția sa naturală. Intervenția curativă prin litotritie este de obicei amânată până după naștere. Se pot folosi cu succes stenturile.

- *Nefropatia diabetică*. Leziunea renală nu este, de regulă, afectată de sarcină, dar se constată frecvența mai crescută a infecțiilor urinare, edemelor și preeclampsiei.

- *Polichistoză renală autosomal dominantă* suferă afectări funcționale și tensionale minime în timpul sarcinii.

- *Lupusul eritematos sistemic* este mai puțin influențat de sarcină atunci când se află în remisie clinică stabilă cu cel puțin 6 luni înainte de concepție; poate necesita creșterea dozei de steroizi post partum.

- *Poliarterita nodoasă* se asociază cu un prognostic fetal nefavorabil și un risc ridicat de moarte maternă. Trebuie luat în considerare avortul terapeutic.

- *Sclerodermia sistemică* cu debut în timpul sarcinii are de regulă o evoluție spre agravare rapidă. De asemenea, ea poate fi reactivată post partum.

- *Intervenții chirurgicale anterioare pe tractul urinar* pot coexista cu anomalii malformative nerezolvate și se asociază relativ frecvent cu infecții urinare care pot scădea reversibil funcția renală. Deși problemele obstructive sunt frecvent ne semnificative, intervenția cezariană este adesea necesară, mai ales în prezentațiile anormale.

- *Rinichiul unic după nefrectomie sau rinichiul pelvin* evoluează în general bine și sarcina este normal tolerată, deși se poate însoți de distocie sau alte manifestări în cazul rinichiului pelvin.

- *Stenoza arterelor renale* se asociază frecvent cu HTA sau preeclampsie izolată sau recurentă și poate beneficia de angioplastie transluminală, dacă este nevoie.

4. **Tratamentul antenatal** presupune controale la 2 săptămâni până în săptămâna a 32-a de sarcină, și apoi, control săptămânal. Se efectuează monitorizarea funcției renale, monitorizarea tensiunii arteriale, supravegherea fetală și stabilirea momentului nașterii.

Monitorizarea funcției renale. Când funcția renală scade semnificativ pe parcursul sarcinii trebuie luate în considerare cauzele reversibile de

agravare (infecțiile urinare, deshidratarea, tulburările electrolitice produse de diuretice). În apropierea termenului, funcția renală poate să scadă cu 15-20% la fel ca și în sarcina normală. În cazul în care nu se depistează o cauză reversibilă a insuficienței renale, se recomandă declanșarea nașterii. Instalarea unei proteinurii persistente la pacienta cu TA normală și funcție renală staționară nu impune declanșarea nașterii.

Monitorizarea tensiunii arteriale este obligatorie având în vedere riscul preeclampsiei supraadaugate. Incidența reală a preeclampsiei supraadaugate bolii renale preexistente nu este cunoscută, deoarece diagnosticul se face mai ales pe date clinice, iar apartenența HTA și proteinuriei la nefropatie și nu la preeclampsie este adesea greu de stabilit.

Hipertensiunea arterială ușoară (diastolică sub 95 mmHg în trimestrul II de sarcină și sub 100 mmHg în trimestrul III) se tratează în cazul gravidelor cu nefropatie preexistentă, deoarece se consideră că astfel poate fi conservată funcția renală. Încurajarea automăsurării TA de către aceste gravide contribuie la o monitorizare mai bună a HTA.

Supravegherea fetală și stabilirea momentului nașterii sunt esențiale și trebuie realizate periodic, deoarece boala renală se poate asocia la un moment dat cu întârzierea creșterii intrauterine a fătului. În acest caz momentul propice pentru provocarea nașterii este determinat de statusul fetal, precum și de observația că indiferent de vârsta gestațională, copiii născuți cu o greutate mai mare de 1 500 g supraviețuiesc mai bine în camerele speciale de îngrijire decât în mediul uterin devenit ostil. Nașterea înainte de termen devine necesară dacă apar semne de moarte fetală iminentă, dacă funcția renală maternă se agravează substanțial, dacă se suprapune o HTA necontrolabilă sau dacă apare eclampsia.

Rolul biopsiei renale în sarcină nu este pe deplin elucidat. Biopsia este, de regulă, amânată până după naștere, dacă nu există circumstanțe clinice care să justifice asumarea riscurilor și încălcarea consemnului de contraindicație relativă pentru biopsia renală la femeia gravidă. Există trei indicații de biopsie renală ante partum acceptate de către majoritatea autorilor:

- *deteriorarea bruscă, fără cauză aparentă, a funcției renale înainte de săptămânile 30-32*, care poate fi produsă de unele GN rapid progresive ce pot beneficia de corticoterapie, plasmafereză și imunosupresie;

- *sindromul nefrotic* simptomatic din aceeași perioadă de sarcină care poate beneficia de corticoterapie;

- *situațiile cu "sediment urinar activ"*, proteinurie și funcție renală la limită, la gravida neevaluată în trecut, cu probabilitate de boală sistemică și nevoia de diferențiere între sclerodermie, poliarterită nodoasă și lupus eritematos sistemic.

Diagnosticul diferențial între nefropatia cronică, HTA și preeclampsie la o gravidă cu HTA esențială și proteinurie în trimestrul al III-lea este adeseori greu de realizat. După frecvență, trebuie avute în vedere drept cauze prioritare preeclampsia și HTA esențială, care poate deveni permanentă doar după câteva decade. Exacerbarea unei nefropatii preexistente,

cu sau fără preeclampsie supraadăugată, urmează ca posibilitate frecvența, în timp ce GN acută, stenoza arterelor renale, hiperaldosteronismul primar sau feocromocitomul reprezintă eventualități rare.

Preeclampsia se asociază frecvent cu scăderea clearance-ului acidului uric și hiperuricemie și este obișnuită în trimestrul III de sarcină, în timp ce HTA din prima jumătate a sarcinii se asociază mai frecvent cu o stare hipertensivă preexistentă (hipertensiune cronică). În a doua jumătate a sarcinii sunt frecvent identificate cazurile cu HTA esențială, HTA renală și HTA secundară produsă de boli mai rare. Gravidele cu HTA esențială apărută în a doua jumătate a sarcinii sunt mai în vârstă, multipare, supraponderale și cu istoric familial de HTA. Ele se pot prezenta cu valori normale ale TA la primele controale antenatale, iar în trimestrul al treilea pot să aibă o HTA asemănătoare preeclampsiei. În acest ultim caz este utilă împărțirea preeclampsiei în non-recurentă, afectând primiparele (având mortalitate perinatală ridicată) și recurentă, apărând la multipare (având un prognostic perinatal mai bun). Pentru diferențierea HTA cronice din sarcină este utilă cunoașterea valorilor TA antenatale precum și reevaluarea HTA după naștere.

Relativ frecvent diferențierea sigură a HTA cronice de preeclampsie este aproape imposibilă în intervalul limitat al duratei unei sarcini. Gravidele cu HTA cronică sau boală renală hipertensivă preexistentă au un risc de 3-7 ori mai mare de preeclampsie comparativ cu gravidele normotensive. Creșterea ulterioară, suplimentară a TA, hiperuricemia progresivă și modificările de coagulabilitate sugerează preeclampsie supraadăugată. În diagnosticul diferențial al preeclampsiei, biopsia renală nu este indicată.

5. Problemele asociate sarcinii în cursul diferitelor boli renale diferă în funcție de tipul și severitatea nefropatiilor.

- *Glomerulonefritele acute și cronice.* GN acută complică rar sarcina și poate fi greșit interpretată drept preeclampsie. GN cronică se poate agrava în condițiile hipercoagulabilității specifice sarcinii și pacientele pot să dezvolte preeclampsie sau crize hipertensive. În nefropatia cronică cu IgA uneori se constată o deteriorare rapidă a funcției renale, în timp ce alteori evoluția și prognosticul renal pe termen lung sunt bune sau chiar excelente dacă HTA este absentă înainte de sarcină și filtratul glomerular rămâne nemodificat în timpul sarcinii.

- *Pielonefrita cronică* are, în mare, un prognostic similar GN cronice. Deși există o frecvență crescută a infecțiilor urinare simptomatice, prognosticul general este bun, dacă funcția renală este mai puțin afectată și HTA lipsește la controalele de la începutul sarcinii.

- *Nefropatia de reflux* se asociază frecvent cu HTA și disfuncție renală moderată sau severă, care se pot agrava în timpul sarcinii. Adesea determină întârzierea creșterii fetale și insuficiență renală cu o evoluție accelerată.

- *Litiază renală și ureterală* reprezintă cauze frecvente de durere abdominală non-uterină; în timpul sarcinii se recunoaște, în general, prin ecografie abdominală și se tratează conservator (hidratare adecvată, antibiotice-

rapie, analgezice și, eventual, anestezie epidurală segmentară). Cazurile care impun intervenție chirurgicală pot să necesite urografie prealabilă (nerecomandabilă), în cazul în care examenul ecografic nu aduce informații suficiente. Două metode alternative de tratament, pot fi utile gravidelor cu dureri severe și repetate în flancuri datorită obstrucției litiazice și nerezolvate prin tratament medical conservator: plasarea unui "stent" ureteral pe cale cistoscopică (cu schimbare la fiecare 8 săptămâni) și nefrostoma percutană sub ghidaj ecografic. Până la acumularea de date noi nu este recomandată litotriția. Pentru cistinurie și alte tipuri etiologice de urolitiază se au în vedere măsuri terapeutice speciale: diureze foarte mari, alcalinizarea urinei, utilizarea de D-penicilamină și alți chelatori etc.

- *Polichistoza renală autosomal dominantă*, diagnosticată sau nu înainte de sarcină, are, în general, un prognostic bun dacă afectarea funcțională este minimă și HTA absentă. Sfatul genetic este important, având în vedere riscul ridicat (50%) al transmiterii bolii de către părintele afectat, copilului.

- *Nefropatia diabetică* predispozează la bacteriurie asimptomatică și simptome, la edeme periferice și preeclampsie.

- *Rinichiul unic* cu funcție normală și stabilă tolerează foarte bine sarcina. Pentru rinichiul unic chirurgical are importanță cunoașterea cauzei și momentului nefrectomiei contralaterale, îndeosebi pentru depistarea ante partum a oricărei infecții persistente și a unor defecte structurale ce puteau fi de la început bilaterale. *Rinichiul ectopic* este mai vulnerabil la infecții. Dacă pe parcursul sarcinii, rinichiul unic sau ectopic se infectează și aceasta nu poate fi rapid și complet controlată prin tratament antibiotic, trebuie luată în considerație întreruperea sarcinii în scopul menținerii funcției renale.

- *Vasculitele sistemice* (poliarterita nodoasă și granulomatoza Wegener) pot determina nefropatii care influențează variabil starea de graviditate. *Poliarterita nodoasă clasică* (macroscopică) se asociază frecvent cu HTA malignă și un prognostic fetal și matern sever, întreruperea sarcinii cât mai precoce fiind necesară pentru reducerea riscului de deces matern. *Poliarterita microscopică* nu a fost suficient studiată sub aspectul interrelațiilor dintre sarcină și leziunile renale specifice. *Granulomatoza Wegener* produce frecvent leziuni renale cu proteinurie, însoțită sau nu de HTA, asociate atât cu sarcini complicate, necesitând întreruperea, cât și cu sarcini lipsite de evenimente, inclusiv la femei aflate în tratament cu azothioprină sau ciclofosfamidă.

- *Sclerodermia sistemică* produce determinări renale generatoare de HTA malignă și insuficiență renală rapid progresivă, sau numai de proteinurie și insuficiență renală cu progresiune lentă. Starea de graviditate se întâlnește rar în sclerodermie întrucât boala apare tardiv (40-50 ani) și se însoțește frecvent de infertilitate. Când sclerodermia debutează pe parcursul sarcinii, riscul deteriorării renale rapide este foarte mare. Sclerodermia fără afectare renală ante partum poate să dezvolte insuficiență renală severă pe parcurs. Majoritatea deceselor materne la gravide cu sclerodermie survin în

caz de boală rapid progresivă, cu complicații pulmonare, infecții, HTA și insuficiență renală.

- *Lupusul eritematos diseminat* este frecvent prezent la femeii de vârstă fertilă și poate să producă o nefropatie cu insuficiență renală fulminantă, potențial tratabilă. În celelalte tipuri clinice de nefropatie lupică, aproximativ 50% suferă o exacerbare pe parcursul sarcinii. Chiar și gravidele al căror lupus se află în remisiune mai lungă de 6 luni prezintă în peste 30% din cazuri exacerbări în cursul sarcinii. Exacerbările sunt totuși foarte frecvente și insuficiența renală mai severă atunci când lupusul era încă activ în momentul concepției.

Puseele de acutizare sunt relativ rare în nefropatia lupică cu leziuni mezangiale comparativ cu nefropatia lupică cu leziuni proliferative difuze. În sarcină, nefropatia lupică membranoasă se comportă ca și cea proliferativă difuză.

În timpul sarcinii, se folosesc pentru tratamentul nefropatiei lupice prednisonul și azathioprina. Ciclofosfamida are efect teratogen în trimestrul I de sarcină, produce depresie medulară și cancer tiroidian la copiii expuși la substanță în perioada intrauterină.

Înteruperea sarcinii se recomandă în caz de folosire a ciclofosfamidei în trimestrul I de sarcină, la gravidele cu insuficiență renală, precum și atunci când dozele mari de corticoizi necesare tratamentului produc HTA incontrollabilă. Pierderea spontană a fătului apare la 50% din gravide cu insuficiență renală lupică, din cauza HTA, a insuficienței renale sau vasculopatiei placentare. Dacă într-o sarcină mai mare de 34 săptămâni apare un puseu evolutiv lupic sever sau o insuficiență renală, se impune nașterea prematură întrucât există risc mare de detresă fetală și deces.

La femeile cu lupus și sarcină, când fătul este viabil dar imatur, el trebuie monitorizat zilnic, cu ajutorul testelor non stres a profilelor biofizice, astfel încât la apariția detresei să se realizeze rapid terminarea sarcinii.

Toți copiii proveniți de la mame bolnave de lupus trebuie investigați pentru depistarea lupusului neonatal produs prin autoanticorpi care traversează placentă (rash cutanat sau trombocitopenie) sau prin complexe antigen anticorp depuse în sistemul de conducere al cordului fetal (bloc cardiac congenital permanent).

- *Sindromul nefrotic* apărut spre sfârșitul sarcinii are drept cauză mai frecventă preeclampsia și are un prognostic fetal invers proporțional cu severitatea proteinuriei. Celelalte cauze de sindrom nefrotic sunt reprezentate de GN proliferativă sau mezangiocapilară, GN cu leziuni glomerulare minime, nefrita lupică, sindromul Alport, nefropatia diabetică, tromboza venelor renale și amiloidoza. În aceste cazuri biopsia renală este adeseori necesară înainte de folosirea corticosteroizilor sau tratamentelor imunosupresive. Numărul și severitatea complicațiilor apărute pe parcursul sarcinii depind de etiologia SN, starea funcției renale și de prezența sau absența HTA.

6. Sarcina la femei aflate în dializă cronică. Deși libidoul este scăzut și există, de regulă, infertilitate relativă în grupul femeilor dializate

de vârstă fertilă, sarcina este posibilă; pentru evitarea sarcinii este necesară însușirea și aplicarea metodelor de contracepție. Ocazional, pacientele dializate cronic pot să nască un copil viabil, dar sarcina are riscuri mari pentru mamă (supraîncărcare volemică, exacerbarea HTA și a preeclampsiei supraadăugate) și se termină, de regulă, printr-un avort spontan la diferite vârste de sarcină. De aceea majoritatea specialiștilor nu recomandă concepția și nici continuarea sarcinii la femeile care au conceput deja.

În cazul în care sarcina este descoperită într-o perioadă deja avansată iar gravida dorește menținerea ei, este necesară o supraveghere deosebit de riguroasă a dializelor și perioadei interdialitice, cu o creștere de 50% a numărului și duratei dializelor și recomandări dietetice și de control cât mai drastic al creșterii în greutate, al valorilor TA și anemiei (cu suplimentare eventuală de eritropoetină). Singura contraindicație terapeutică majoră în controlul HTA este legată de inhibitorii enzimei de conversie, care produc anurie neonatală și moarte neonatală prin hipoplazie pulmonară.

7. Sarcina la femei cu transplant renal. Fertilitatea este deseori restabilită la femeile cu transplant renal, peste 6 000 dintre acestea fiind raportate cu sarcini duse la termen.

Pacientele sunt sfătuite să aștepte 1,5-2 ani după un transplant renal reușit pentru a lua în considerație posibilitatea unei sarcini, atunci când funcția renală este stabilă iar creatinina serică are valori sub 2 mg%. În plus, sunt de dorit absența HTA, a proteinuriei semnificative, a distensiei pielo-caliceale și a semnelor de rejet, împreună cu un tratament imunosupresiv cu doze mici.

Pacientele cu funcție alterată a grefei renale în momentul contracepției au un risc crescut pentru agravarea insuficienței renale în timpul sarcinii. Cauzele mai frecvente ale deteriorării funcției renale sunt: toxicitatea produsă de ciclosporină sau tacrolimus, rejetul, recurența bolii renale inițiale, preeclampsia, infecția cu virusul citomegalic etc.

Expunerea la imunosupresive poate afecta produsul de concepție în întreaga sa viață intrauterină. Pentru a reduce la maximum efectele adverse ale corticoterapiei, femeile transplantate trebuie să aștepte ca eventuala sarcină să coincidă cu reducerea dozei de prednison sub 1,5 mg/kg/zi. În continuare dozele de prednison se reduc după o schemă similară cu cea folosită la femeia negravidă, dozele mari de steroizi folosindu-se în siguranță pentru tratamentul episoadelor de rejecție acută. Întrucât insuficiența cortico-suprarenală poate fi prezentă uneori la nou-născuți, aceștia trebuie monitorizați în unități speciale câteva zile după naștere.

Deoarece fătul nu posedă inozinat-pirofosfatază, enzima necesară pentru conversia finală a azathioprinei, efectele malformative ale acesteia nu pot fi complet eliminate, în primul trimestru de sarcină, ca de altfel și probabilitatea leucopeniei fetale severe (foarte rar). Întârzierea creșterii fătului produsă de azathioprină se înregistrează în 20-50% din totalul sarcinilor.

Ciclosporina traversează ușor bariera placentară iar concentrațiile sale serice variază frecvent imprevizibil în sarcină, făcând necesară moni-

torizarea lor săptămânală. Nu produce anomalii congenitale, dar afectează mai sever creșterea comparativ cu azathioprina. Administrarea ciclosporinei se asociază cu valori mai mari ale creatininei serice și TA.

Prognosticul fetal general este de obicei bun, întrucât peste 90% din sarcinile care trec de primul trimestru sunt duse la termen iar nou-născuții au șanse mari de supraviețuire și dezvoltare normală.

IV. HIPERTENSIUNEA ARTERIALĂ ÎN SARCINĂ

În primele două trimestre ale sarcinii normale, valorile presiunii arteriale se reduc datorită vasodilatației arteriale mediate atât de prostaglandinele vasodilatatoare și oxidul nitric, cât și de scăderea răspunsului arteriolar la efectele presoare ale angiotensinei și a altor substanțe vasoconstrictoare. Deși presiunea arterială poate crește în mod normal cu 10 mmHg în trimestrul al III-lea, valori mai mari de 140/85 mmHg chiar și în acest ultim trimestru de sarcină, sunt considerate anormale.

HTA în sarcină se definește ca orice creștere cu 30 mmHg a valorilor tensiunii arteriale sistolice sau cu 15 mmHg a valorilor tensiunii arteriale diastolice față de valorile tensionale de bază și care necesită folosirea medicației antihipertensive.

Hipertensiunea arterială din sarcină se clasifică în prezent în patru tipuri principale, în conformitate cu recomandările făcute de "Joint National Committee on Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Pressure":

1. Preeclampsia-eclampsia.
2. Hipertensiunea cronică.
3. Hipertensiunea cronică cu preeclampsie supraadaugată.
4. Hipertensiunea tranzitorie.

Hipertensiunea indusă de sarcină se definește ca HTA care apare pe parcursul sarcinii și se remite (în câteva luni) post partum.

Caracterele clinice generale ale principalelor patru tipuri de HTA sunt prezentate în tabelul IV.

TABELUL IV

Tipurile de hipertensiune în sarcină

<i>Tipul HTA</i>	<i>Principalele caractere clinice ale HTA</i>
Preeclampsia	Primipară Debut după 20 săptămâni de sarcină Proteinurie Edeme generalizate Paciente aflate la vârstele limită ale perioadei fertile Hiperreflexie Vasospasme la FO Afectare multisistemică Se remite (la câteva luni) post partum

TABELUL IV (continuare)

Hipertensiunea cronică	<p>Poate să apară în orice sarcină Înainte sau oricând pe parcursul sarcinii Fără proteinurie Pot exista edeme pretibiale discrete Mai frecventă la vârste mai avansate Pot exista modificări de FO caracteristice pentru HTA esențială Reflexe normale Risc crescut de separare a placentei Se menține și post partum.</p>
Hipertensiunea cronică cu preeclampsie supraadăugată	<p>30% din gravidele cu HTA cronică</p> <p>HTA preexistentă sarcinii sau prezentă în primele 20 săptămâni de sarcină Creșterea TA sistolice cu peste 30 mmHg sau a TA diastolice cu peste 15 mmHg după 20 săptămâni de sarcină Proteinurie Poate să apară la oricare dintre sarcini Mai frecventă la gravidele mai vârstnice Hiperreflexie Edeme generalizate HTA se menține post partum</p>
Hipertensiunea tranzitorie	<p>Nu există HTA anterioară sarcinii Apare în trimestrul III sau la 24 ore post partum Fără proteinurie Fără hiperreflexie Anunță HTA ulterioară, pe parcursul vieții.</p>

1. HIPERTENSIUNEA INDUSĂ DE SARCINĂ

Reprezintă o cauză majoră de moarte maternă și contribuie substanțial la creșterea morbidității (materne, perinatale) și a mortalității perinatale.

Are etiologie necunoscută și ca substrat morfologic, leziuni endoteliale. Creșterea valorilor TA reprezintă doar o componentă, de regulă importantă, a unei suferințe sistemice indusă de sarcină care poate afecta, teoretic, orice organ sau sistem al organismului.

Diagnosticul clinic este adeseori dificil, poate fi modificat după terminarea sarcinii și presupune obligatoriu diferențierea, fundamentată, de hipertensiunea cronică precum și separarea preeclampsiei de eclampsie.

Hipertensiunea indusă de sarcină apare în a doua jumătate a sarcinii, la gravide normotensive în primele 20 săptămâni de gestație și se clasifică în funcție de absența sau prezența proteinuriei în HTA ușoară, medie și severă (preeclampsie). Întrucât proteinuria nu este totuși o componentă

constantă a formelor severe ale HTA, se consideră că TA diastolică persistent crescută peste 110 mmHg reprezintă un criteriu mai sigur de severitate și pentru HTA indusă de sarcină. În cazurile de HTA indusă de sarcină și suprapusă unei HTA cronice preexistente, creșterea acidului uric plasmatic și apariția proteinuriei pot fi argumente importante pentru un diagnostic corect.

Eclampsia are ca element clinic caracteristic criza de *grand mal* și apare de obicei în a doua jumătate a sarcinii, în timpul nașterii sau în primele zile post partum. Ea se însoțește de regulă de valori crescute ale TA, deși nu obligatoriu deosebit de severe, precum și de proteinurie (dar care poate lipsi în 20-40% din cazuri). Înainte de apariția convulsiilor, pacienta poate fi complet asimptomatică sau poate prezenta ca prodrome cefalee, dureri epigastrice și tulburări de vedere, iar la examenul biologic hiperuricemie, alterarea testelor hepatice și a probelor de coagulare, precum și trombocitopenie. Prezența manifestărilor prodromale amintite poate avea semnificație de preeclampsie fulminantă, până la infirmarea acesteia.

EPIDEMIOLOGIA HTA INDUSĂ DE SARCINĂ

A. **Factorii de risc general** sunt numeroși și din ce în ce mai bine cunoscuți. HTA indusă de sarcină a fost de la început considerată o boala a primiparei, cu risc de 10-15 ori mai mare la prima sarcină, comparativ cu a doua. De asemenea, s-a subliniat caracterul de boală ușoară sau moderată în majoritatea acestor cazuri. Studiile recente au confirmat efectul protector al sarcinilor anterioare, inclusiv al avorturilor spontane în lună mare, precum și protecția oferită de o sarcină anterioară dusă la termen fără complicații hipertensive. *Vârsta maternă* este importantă întrucât incidența HTA indusă de sarcină crește brusc după vârsta de 35 ani, probabil în legătură și cu creșterea incidenței HTA cronice. De asemenea incidența HTA este crescută și la adolescente, probabil corelat cu procentul mare de primigravidie. Întrucât sarcinile multiple pot să scadă dar și să crească riscul preeclampsiei, gravidele, îndeosebi cele peste 35 de ani, trebuie atent evaluate pentru eventuale simptome de preeclampsie.

Femeile supraponderale prezintă mai frecvent atât preeclampsie cât și HTA cronică. *Diabetul zaharat* crește de asemenea riscul de preeclampsie dar și pe cel de HTA cronică și nefropatie diabetică. *Istoricul familial* de preeclampsie se corelează cu importanța componentei genetice a procesului producător de hipertensiune indusă de sarcină.

Factorii fetalii sunt reprezentați de sarcinile gemelare, hidropsul fetal, mola hidatiformă, triploidia și trisomia 13, care se asociază cu risc crescut de HTA indusă de sarcină.

B. **Elementele de genetică în HTA indusă de sarcină** sunt puțin studiate și cunoscute, deși pot fi importante pentru fundamentarea unor măsuri preventive eficiente. Rolul unei gene materne unice autozomal recesive, existența unei componente genetice fetale și a unei interacțiuni mater-

no-fetale anormale în patul placentar, determinismul genetic al unui eventual mecanism imun corelat cu sistemul major de histocompatibilitate, linkajul genetic cu cromozomul 1 sunt doar câteva dintre elementele evidențiate până în prezent de cercetare.

Prevalența hipertensiunii arteriale în grupul femeilor care au prezentat o HTA indusă de sarcină nu diferă de aceea existentă în populația generală. Totuși, dacă HTA indusă de sarcină apare înainte de 30 săptămâni sau manifestă recurență la sarcini succesive, prevalența hipertensiunii cronice și a suferinței renale crește semnificativ. Prevalența HTA în grupul femeilor cu sarcini normotensive este semnificativ mai mică comparativ cu populația generală, ca și cum sarcina ar acționa ca și un test de stres hipertensiv.

PROGNOSTICUL MATERN

Decesul matern asociat preeclampsiei și eclampsiei se produce prin hemoragii cerebrale, precum și prin alte complicații: edem cerebral, infarct cerebral, edem pulmonar acut, necroză hepatică, coagulare intravasculară diseminată, tromboembolism pulmonar.

PROGNOSTICUL FETAL

Întârzierea creșterii fetale, asfixia intrauterină și prematuritatea se asociază cu HTA severă de sarcină, cu stările de preeclampsie proteïnurică și eclampsie. *Mortalitatea perinatală* se dublează datorită aceluiași condiții comparativ cu valorile înregistrate în formele ușoare sau medii de HTA de sarcină sau în HTA cronică de severitate similară. *Riscul de avort spontan* este de trei ori mai mare în formele severe ale HTA induse de sarcină, comparativ cu sarcinile normotensive.

MORFOPATOLOGIA ȘI FIZIOPATOLOGIA ÎN HTA INDUSĂ DE SARCINĂ

Morfopatologia patului utero-placentar în HTA indusă de sarcină. Leziunea vasculară tipică, deși nespecifică, existentă în patul vascular placentar al gravidelor cu HTA indusă de sarcină poartă numele de aterosă acută (datorită prezenței celulelor spumoase în peretele vascular lezat). Ea reprezintă o arteriopatie necrotizantă, cu necroză fibrinoidă, acumulare de macrofage, depozite lipidice și de celule lezate, proliferare fibroblastică și infiltrat inflamator mononuclear perivascular. În stadiile precoce leziunea este prezentă cu precădere la nivelul endoteliului, severitatea interesării corelându-se cu severitatea HTA indusă de sarcină. Leziunile de aterosă acută sunt considerate responsabile pentru ischemia placentei și

apariția infarctizărilor și necrozelor, pentru lezarea celulelor sincițiotrofoblastului, creșterea celulelor citotrofoblastice vilozose și constituirea unei endarterite obliterante la nivelul arterelor stem fetale. Mai recent s-a sugerat că dezvoltarea incompletă a microvascularizației fetoplacentare s-ar afla la baza preeclampsiei generate de perfuzia redusă a placentei fetale.

Morfopatologia leziunilor renale în HTA indusă de sarcină.

Modificarea inițială glomerulară interesează celulele endoteliale care se vacuolizează și se tumefiază micșorând lumenul capilar, determinând mărirea glomerulilor și protuzionarea lor în lumenul tubilor proximali. "Endotelioza glomerulară" se însoțește cu expansiunea mezangiului, cu pătrunderea între endoteliu și bazala glomerulară de substanța matriceală conținând și cantități mici de IgM și fibrină. Modificările tubulare nu sunt caracteristice. Leziunile glomerulare produc scăderea fluxului plasmatic și a filtrării glomerulare, scăderea clearance-ului creatininei și creșterea neproportională a creatininei serice; acestea se corelează cu severitatea HTA indusă de sarcină.

Proteinuria reprezintă un semn important al disfuncției glomerulare și se corelează cu severitatea acesteia. Deși lipsită de o bază lezională specifică, disfuncția tubulară se însoțește cu hiperuricemie, care precede în timp disfuncția glomerulară. Ambele disfuncții explică prezența cilindrilor eritrocitari, hialini și granuloși, care fac parte din sedimentul urinar activ al bolii.

Hipovolemia relativă, în raport cu hipervolemia sarcinii normale nonhipertensive, se corelează (primar sau secundar) cu HTA, cu retenția de Na, cu scăderea presiunii osmotice intravasculare și apariția edemelor, apariție favorizată, de asemenea, de disfuncția generalizată a endoteliilor vasculare.

Afectarea hepatică și sindromul HELLP în HTA indusă de sarcină.

Sindromul HELLP (hemolysis, elevated liver enzymes, low plateles) poate apărea în preeclampsia severă însoțită de manifestări multisistemice. Pe lângă manifestările hepatice și hematologice caracteristice (exprimate în denumirea sa), sindromul HELLP se poate asocia cu manifestări de coagulare intravasculară diseminată, insuficiență renală acută, accidente cerebrovasculare, dezlipire de retină și insuficiență cardiacă (tabelul V).

Leziunile hepatice sunt reprezentate de hemoragii intraparenchimoase, depunere periportală de fibrină și zone de infarctizare și necroză. Ele sunt secundare activării coagulării intravasculare, lezării endoteliilor vasculare și vasoconstricției și se însoțesc de creșterea transaminazelor, gama-glutamilttransferazei și a bilirubinei serice.

TABELUL V

Manifestările și complicațiile principale ale sindromului HELLP

<i>Complicații materne</i>	
Coagulare intravasculară diseminată	~ 21% din cazuri
Abruptio placentae	~ 16% din cazuri
Insuficiență renală acută	~ 8% din cazuri
Ascită	~ 8% din cazuri

TABELUL V (continuare)

Edem pulmonar acut	~ 6% din cazuri
Edem cerebral	~ 1% din cazuri
Dezlipire de retină	~ 1% din cazuri
Edem laringian	~ 1% din cazuri
Hematom subcapsular hepatic	~ 1% din cazuri
Sindrom de detresă respiratorie acută	~ 1% din cazuri
<i>Examene de laborator</i>	
Trombocite (nr/mm ³)	7 000 - 99 000
AST (U/l)	70 - 6 193
LDH (U/l)	564 - 23 584
Bilirubina totală (mg%)	0,5 - 25,5
Creatinina serică (mg%)	0,6 - 16

Complicația cea mai severă a sindromului HELLP o constituie convulsiile eclamptice care pot determina decesul matern. Tratamentul optim este declanșarea nașterii, deși manifestările preeclampsiei severe pot să apară sau să se agraveze și la câteva zile post partum.

Afectarea SNC în HTA indusă de sarcină este determinată, în principal, de eclampsie și are la bază vasospasmul cerebral. Substratul morfopatologic este constituit din edem cerebral, hemoragie cerebrală și hemoragii peteșiale, leziuni trombotice și de necroză fibrinoidă ale vaselor cerebrale.

Manifestările cardiovasculare și sistemul renină-angiotensină în HTA induse de sarcină. În HTA indusă de sarcină există o hipovolemie relativă. Aceasta se asociază cu valori crescute ale rezistenței vasculare sistemice prin vasoconstricție, debit cardiac normal sau scăzut și reducerea presarcinii. Vasoconstricția, ca element cheie al tulburărilor hemodinamice, are la bază, în principal, factori umorali și modificări ale sensibilității vasculare la stimuli vasoconstrictori. În HTA indusă de sarcină cu debut tardiv și non-proteinurică există o creștere a activității reninei plasmatică asociată cu valori normale sau crescute ale angiotensinei II, iar în HTA indusă de sarcină cu debut precoce există o scădere a activității reninei plasmatică, a angiotensinei II și a aldosteronului, indicând o creștere importantă a sensibilității vasculare la stimulii presori vasoconstrictori. În aceste condiții, sistemul integrat al vasodilatației vasculare care asigură scăderea tensiunii arteriale în sarcina normală este anulat sau înlocuit printr-o vasoconstricție generală, care interesează circulația periferică și intrarenală, miometrul, decida, placenta și membranele fetale.

TRATAMENTUL HTA INDUSĂ DE SARCINĂ

Gravidele cu HTA ușoară sau medie necesită monitorizare în ambulator, frecvența și tipul testelor folosite depinzând de forma bolii și de gradul de întârziere în dezvoltarea fătului. Gravidele cu HTA severă, simptomatice

și cu proteinurie semnificativă sau cu tulburări sistemice necesită spitalizare și tratament urgent. În ambele situații, obiectivul tratamentului este protecția mamei și fătului față de efectele HTA și prelungirea sarcinii în scopul evitării sau reducerii problemelor legate de nașterea prematură. Eclampsia, edemul pulmonar acut, disfuncția hepatică severă, coagulopatia și suferința renală gravă sunt, în general, indicații pentru provocarea rapidă sau imediată a nașterii.

Clasic, preeclampsia era tratată prin repaus la pat și sedative. În prezent se consideră că repausul la pat este util pentru HTA severă proteïnurică, nu însă și pentru HTA ușoară și medie nonproteïnurică, în care repausul poate chiar să contribuie la diminuarea debitului cardiac și fluxului sanguin utero-placentar. De asemenea, se consideră că sedarea cronică nu este necesară, deși multe anticonvulsivante folosite pentru tratamentul eclampsiei au și proprietăți sedative.

Tratamentul medicamentos (farmacologic) antihipertensiv este esențial pentru HTA severă și variabil acceptat pentru HTA ușoară sau chiar medie, avându-se în vedere efectele secundare ale hipotensoarelor și riscul redus pe termen scurt asupra mamei și a fătului. Terapia medicamentoasă "în trepte" este adeseori necesară având în vedere dificultatea prezicerii răspunsului individual hipotensor la un anumit medicament antihipertensiv:

Treapta I - Metildopa sau antagoniști adrenergici (labetalol, atenolol, oxprenolol).

Treapta a II-a - Vasodilatatoare (hidralazină, dihidropiridine).

Treapta a III-a - Antagoniști adrenergici sau metildopa, în funcție de medicamentele folosite în primele trepte.

Mulți autori recomandă astăzi începerea tratamentului cu *labetalol* 200 mg de 3 ori/zi, care poate fi crescut la 300 mg de 4 ori/zi. Dacă controlul tensional este nesatisfăcător, se poate adăuga nifedipină 10-20 mg de 2-4 ori/zi, de preferat un preparat retard. (Unele studii au arătat că blocanții canalelor de calciu se asociază cu rate crescute de pierderi fetale și, de aceea, există autori care nu recomandă folosirea lor. În plus, nifedipina poate produce hipotensiune severă când se asociază cu sulfatul de magneziu în preeclampsie.) Ocazional, se poate adăuga ca al treilea medicament metildopa. Dacă acest tratament este inefficient, este probabil vorba despre o boală avansată și se ia în discuție declanșarea nașterii. Atunci când, din diferite motive, antagoniștii adrenergici sunt contraindicați ca medicament de primă linie, se folosește *metildopa* în doze de până la 3 g/zi; metildopa are efecte adverse relativ minore (oboseală, amețeli, depresie, cefalee, palpitații, vomă) și nu are efecte semnificative asupra fătului. Trecerea frecventă a antagoniștilor adrenergici ca medicamente antihipertensive de primă linie se datorează neconfirmării unor efecte secundare incriminate anterior (deprimarea creșterii fetale și incapacitatea de tolerare a stresului anoxic) și efectelor vasodilatatorii asociate (ex.: labetalolul). În practica curentă atât metildopa cât și antagoniștii adrenergici se folosesc cu rezultate similare de tratament, labetalolul având, cel puțin teoretic, avantaje față de atenolol.

Dacă medicamentele de primă linie semnalate nu controlează suficient HTA, *hidralazina*, în doze de până la 200 mg de 2 ori/zi, se adaugă antagoniștilor adrenergici sau metildopei. În tratamentul HTA severe sau acute, hidralazina se poate folosi și pe cale intramusculară sau intravenoasă. Tahicardia mediată prin baroreceptori, dar și noradrenergic și starea de anxietate, agitație (noradrenergică) sunt principalele efecte secundare ale hidralazinei, efecte nedorite în tratamentul preeclampsiei severe (pot mima prodrome eclamptice).

Tratamentul preeclampsiei fulminante se face preferențial în secții special utilizate, cu echipe formate din obstetricieni experimentați asistați de anesteziști reanimatori. Accesul venos este esențial pentru administrarea de lichide, hipotensoare și anticonvulsivante. Hidralazina a fost baza terapiei în trecut. Actualmente se preferă labetalolul și, în caz de mare nevoie, nitroprusiatul de sodiu potențial toxic pentru făt. Blocantele canalelor de calciu, administrate oral, sublingual sau intravenos (nicardipina), singure sau asociate cu labetalolul sau hidralazina pot fi, de asemenea, eficiente.

Provocarea nașterii este decisă de obstetrician. Analgezia peridurală este ideală atât pentru nașterea pe cale abdominală cât și pe cale naturală, fiind contraindicată în caz de coagulopatie severă. Anestezia generală este periculoasă. La bolnave cu coagulopatie pe parcursul nașterii se administrează concentrat trombocitar și plasmă proaspătă sau congelată.

Tratamentul eclampsiei. Deși rară, eclampsia este principala cauză de moarte maternă și o indicație clasică de naștere provocată, cât mai urgentă. Poate să fie sau nu anunțată de prodrome și trebuie diferențiată de epilepsie, accidente cerebrovasculare, tumori cerebrale, infecții și tulburări metabolice.

În afară provocării nașterii, tratamentul vizează controlul și prevenirea convulsiilor, scăderea TA și evaluarea continuă a stării materne și fetale. În acest scop se evaluează sistemul nervos, respirator și cardiovascular matern, precum și starea fetală, recurgându-se variabil și la o serie de determinări de laborator: hemograma completă cu numărarea de trombocite; frotiul sanguin pentru descoperirea schizocitelor; probele de coagulare pentru evidențierea coagulării intravasculare diseminate; determinări biochimice și de EAB pentru evaluarea funcțiilor respiratorii, renale și hepatice; radiografia toracică pentru suspiciunea de edem pulmonar. Foarte rar sunt necesare TC sau RMN pentru a exclude patologia intracraniană (ultimele adeseori temporizate până după naștere).

Pentru aplicarea tratamentului sunt necesare abordul venos stabil, cateterizarea vezicală și deseori monitorizarea presiunii venoase centrale.

Prioritatea terapeutică vizează prevenirea și controlul convulsiilor și scăderea TA.

Date recente indică *sulfatul de magneziu* drept tratament de elecție în prevenirea secundară a eclampsiei. Se administrează o doză de încărcare de 4 g i.v. pe parcursul a 15 minute, apoi tratament de întreținere cu 1-2 g/oră i.v.

Sulfatul de magneziu are avantajul absenței sedării materne și fetale și nonpenetrării barierelor placentare și hematoencefalice și dezavantaje legate de producerea pierderii reflexelor rotuliene, stopului respirator și cardiac. Efectele secundare ale sulfatului de magneziu se tratează cu gluconat de calciu.

Diazepamul este folosit pentru tratamentul crizelor convulsive și se administrează în bolusuri i.v. repetate, de 10 mg, până la doza totală de 50 mg; administrarea pe cale rectală este, de asemenea, posibilă. Diazepamul traversează placentă și poate avea efecte asupra fătului (depresie respiratorie, hipotonie, hipotermie).

Fenitoina, folosită clasic ca anticonvulsivant în afara stării de graviditate, a fost introdusă recent în tratamentul preventiv al convulsiilor gravidice, folosindu-se o doză de încărcare de 10 mg/kg corp, urmată după 2 ore de o doză de 5 mg/kg corp și o doză de întreținere de 200 mg de trei ori/zi (tratamentul de întreținere începe la 12 ore după cea de a doua doză). Este recomandabilă verificarea concentrațiilor plasmatice după 6-12 ore de la al doilea bolus și repetarea sa zilnică.

2. HIPERTENSIUNEA CRONICĂ

Hipertensiunea cronică este de regulă persistentă, cu valori ale TA diastolice peste 90 mmHg încă din primul trimestru sau în prima parte a trimestrului al doilea. Întrucât valorile tensionale pot scădea (ca și TA normală) în prima jumătate a sarcinii, HTA cronică poate rămâne nesemisată atunci când gravida se prezintă târziu la primul control prenatal; în această situație, valorile normale ale acidului uric din plasmă pot fi utile pentru diferențierea de preeclampsie. Alte caractere utile pentru diagnosticul pozitiv și diferențial al HTA cronice sunt cuprinse în tabelul IV.

Diagnosticul de HTA cronică este susținut de prezența hipertrofiei ventriculare stânga și a modificărilor fundului de ochi. Gravidele cu HTA cronică nu au proteinurie. Apariția acesteia indică supraadaugarea preeclampsiei.

Pacientele care dezvoltă pentru prima dată HTA pe parcursul sarcinii, trebuie investigate pentru feocromocitom. Deși rar, feocromocitomu se asociază cu mortalitate maternă de 50% dacă nu este diagnosticat la timp.

Există controverse în ceea ce privește valoarea țintă a tensiunii arteriale pentru conducerea tratamentului. Majoritatea clinicienilor optează pentru valori ale TA sistolice sub 140 mmHg și ale TA diastolice sub 90 mmHg.

Tratamentul nonfarmacologic constă în repaos la pat și interzicerea alcoolului. Restricția NaCl nu este indicată, iar pierderea ponderală este contraindicată.

Tratamentul medicamentos este sintetizat în tabelul VI.

Medicamente antihipertensive folosite în tratamentul HTA cronice din sarcină

Agoniști α_2 -adrenergici

Metildopa este cel mai folosit medicament din acest grup, fiind sigur și eficient.

 β -blocanți

Aceste medicamente, în special atenololul și metoprololul, sunt medicamente sigure și eficiente în timpul trimestrului III. Dacă sunt administrate în trimestrele I și II pot produce întârzierea creșterii fetale. Uneori determină bradicardie fetală.

Antagoniști α - și β -adrenergici

Labetalolul este la fel de eficient ca și metildopa, dar nu se cunoaște efectul asupra fătului; în plus, există riscul de hepatotoxicitate maternă.

Vasodilatatoare arteriolare

Hidralazina este folosită frecvent ca terapie adjuvantă alături de metildopa și β -blocanți. Rareori produce trombocitopenie neonatală. Studiile cu blocanți ale canalelor de calciu par promițătoare. Experiența cu minoxidil este limitată și acest medicament nu este recomandat.

Blocanți ale canalelor de calciu

Unele studii sugerează că acești agenți sunt siguri și eficienți în sarcină.

Inhibitorii enzimei de conversie

Captoprilul produce moarte fetală la diferite specii animale. Folosirea IEC se asociază cu oligohidramnios și insuficiență renală neonatală. **NU SE ADMINISTREAZĂ ÎN SARCINĂ.**

Blocanții receptorilor de angiotensină II

Sunt contraindicate în sarcină, la fel ca și IEC.

Diureticele

Unii autori descurajează folosirea diureticelor, dar alții recomandă continuarea lor, dacă au fost prescrise anterior concepției sau dacă gravida are HTA cronică sensibilă la sare.

BIBLIOGRAFIE SELECTIVĂ

- DAVISON M. ALEX., CAMERON STEWART J. - In: Oxford Textbook of Clinical Nephrology, Oxford University Press, 1998: 2 297-2 367.
- HOU H. SUSAN - The Kidney în Pregnancy in "Primer of Kidney Diseases" 2ndEd, National Kidney Foundation, Academic Press, 1998, 388-395.
- JACOBSON R. HARRY, STRIKER E. GARY, KLAHR SAULO - In: The Principles and Practice of Nephrology, Mosby, 1995: 426-473.
- PHYLLIS AUGUST, KATZ I. ADRIAN, LINDHEIMER D. MARSHALL - "The Patient with Kidney Disease and Hypertension în Pregnancy" in Schrier W. Robert eds: Manual of Nephrology 5thEd., Lippincott Williams & Wilkins, 2000: 203-230.
- SCHRIER W. ROBERT, GOTTSCHALK W. CARL - In: Diseases of the Kidney, Little Brown and Company Boston/Toronto/London, 1993, 1 505-1 541.

CAPITOLUL XV

LITIAZA URINARĂ

Prof. Dr. AL. CIOCĂLTEU, Dr. DANIELA RĂDULESCU

Epidemiologie	455	Investigațiile imagistice	468
Clasificare	456	Scintigrama și nefrograma izotopică	469
Etiopatogenie. Factorii de risc ai litogenezii	456	Evoluții. Complicații	470
Ipotezele intracelulare	457	Anuria calculoasă	470
Teoriile extracelulare	457	Infecția urinară	470
Hipersecreția substanțelor cristaloides.....	457	Răsunetul litiazei asupra rinichiului	470
Litiază calcică	459	Insuficiența renală cronică ...	471
Hipercalciurie	459	Tratamentul litiazei renale	471
Hipercalciurie + normocalcemie	459	Tratamentul medical	471
Hipercalciurie + hipercalcemie	460	Măsuri generale	471
Hiperoxaluria.....	460	Măsuri specifice în funcție de tipul litiazei	472
Hipocitraturia	463	Litiază calcică	472
Hiperuricozuria	464	Litiază urică	473
Litiază calcică idiopatică	464	Litiază cistică	474
Litiază urică	464	Litiază infecțioasă	474
Cistinuria	466	Tratamentul colicii renale	475
Calculii de infecție	467	Tratamentul urologic	475
Diagnosticul litiazei renourinare	467	Bibliografie selectivă	476
Simptomatologia	467		
Examenul urinei	468		
Examenele de sânge și ale urinei	468		

Litiază urinară este o afecțiune caracterizată prin formarea de concrețiuni sau calculi în interiorul tractului urinar, în urma precipitării unor substanțe care, în mod normal, se găsesc dizolvate în urină. Ea nu trebuie confundată cu nefrocalcinioza, afecțiune în care formarea agregatelor de cristale se produce în parenchimul renal.

EPIDEMIOLOGIE

Nefrolitiază este o boală caracteristică țărilor civilizate, unde apare cu o frecvență cuprinsă între 8-15%. În țările subdezvoltate, nefrolitiază este rară, fiind localizată preponderent la nivelul vezicii urinare. Sexul masculin este afectat de 4 ori mai frecvent decât cel feminin. Boala apare cu frecvență maximă între decadele a 3-a și a 5-a de vârstă.

CLASIFICARE

75 - 85% din calculii renoureterali sunt *calculi calcici*: oxalat de calciu, fosfat de calciu sau, uneori, micști. Calculii formați numai din oxalat de calciu ca și cei micști au, de obicei, patogenează idiopatică. Calculii puri din fosfat de calciu apar la persoane cu urină alcalină, fiind caracteristici anumitor afecțiuni renale: hiperparatiroidism primar, acidoză tubulară renală, sindrom lapte-alkaline. Calculii de oxalat de calciu sunt duri, rușoși, cu aspect de mură sau reniformi, alb-galben-brun-negru-cărămizii, radioopaci. Calculii de fosfat de calciu sunt galben-negricioși, friabili/duri, laminați pe secțiune, frecvent coraliformi și sunt radioopaci.

10-15% sunt calculi de *acid uric*, de culoare galben-roșietică, cu structură concentrică pe secțiune, radiotransparenți. Sunt mai frecvenți la persoanele cu gută. Indiferent de prezența sau absența gutei, litiaza urică are, de obicei, caracter familial.

1% sunt calculi de *cistină*, au culoare galben-deschis și sunt radioopaci, deoarece conțin sulf.

15-20% sunt calculi de *struvită* (fosfat amoniacomagnezian); aceștia apar mai ales la sexul feminin și frecvent sunt secundari infecției tractului urinar cu bacterii ce produc urează, de obicei Proteus. Au culoare alb-galben-cenușie și sunt ușor friabili. Sunt radioopaci și au o densitate internă variabilă. Calculii cresc frecvent în dimensiuni și îmbracă aspect coraliform.

Calculii pot fi unici sau multipli în căile urinare. Uneori pot îmbrăca aspectul de calculi coraliformi. Aceștia sunt calculi mari, imobili și mulează perfect bazinetul și/sau calicele; cel mai frecvent sunt formați din struvită, cistină sau acid uric. Sunt descrise o serie de aspecte particulare de depuneri calcice considerate ca precursori ale litiazei:

- plăcile medulare Randall sunt depuneri calcice situate imediat sub epiteliul piramidelor;
- corpii cilindrici Carr reprezintă depuneri calcice localizate în limfaticile fornicele sau în tubii drepți;
- necrozele papilare secundare abuzului de analgetice sau infecției se pot calcifica, cu formarea de calculi ce migrează în căile urinare;
- în rinichiul spongios medular pot apărea calcificări în ductele colectoare distale dilatate.

ETIOPATOGENIE. FACTORII DE RISC AI LITOGENEZEI

Urina este o soluție suprasaturată de cristaloizi de origine exogenă (calciu, cistină), endogenă (uree, amoniac) sau mixtă (acid uric, acid oxalic). Cristaloizii sunt menținuți în stare de soluție datorită coloizilor de protecție (mucoproteine, acid hialuronic) și a unor factori antiprecipitanți necoloidali (pirofosfat, vanadiu, peptidul inhibitor Howard). Ruperea echili-

brului dintre cristaloizi și coloizi este elementul fundamental al litogenezei; ca urmare, se produce cristalizarea substanțelor dizolvate în urină.

Lanțul exact al genezei litiazei nu este încă cunoscut. În decursul timpului au fost descrise peste 150 ipoteze ale litogenezei. Acestea pot fi clasificate în două mari categorii:

- *ipotezele intracelulare* descriu apariția unui nucleu litogen în parenchimul renal, în celulele papilelor sau în sistemul limfatic; ajuns în bazinet, acest nucleu va constitui germenele viitorului calcul;

- *teoriile extracelulare* definesc litogeneza ca un proces desfășurat în lumenul aparatului urinar; acest proces are loc în patru etape: mai întâi faza de nucleere, în timpul căreia microcristalele se formează în tractul urinar; mărirea și agregarea microcristalelor cu formarea de macrocristale; reținerea unui macrocristal în căile urinare; creșterea acestei particule sechestrare.

În prezent, majoritatea cazurilor de litogeneză sunt explicate prin teoriile extracelulare. Acestea atribuie formarea calculilor urinari prezenței unuia sau mai multor *factori favorizanți* (tabelul I):

• *Hiperexcreția substanțelor cristaloide* și suprasaturarea urinei cu una sau mai multe săruri litogene sunt factorii principali (hipercalcemia din hiperparatiroidism, hiperoxaluria din afecțiunile intestinale cronice, hipercistinuria etc.). Precipitarea cristalelor, în aceste condiții, se produce spontan, independent de o matrice preformată. Persistența unei cristalurii de acest tip poate duce la formarea mai multor cristale voluminoase sau de agregate de cristale care pot fi reținute în căile urinare. Ulterior, creșterea cristalelor și agregarea lor pe particula reținută, asociată absorbției de mucoproteină urinară pe fețele cristalelor în curs de creștere, va duce la formarea unui calcul complet.

• *Deficiențe ale inhibitorilor naturali ai cristalizării* sunt implicate în unele tipuri de litiază:

- citrații formează complexe insolubile cu calciul; hipocitraturia este factorul cel mai important al litogenezei din acidoza tubulară renală distală;

- magneziul urinar inhibă cristalizarea oxalaților urinari prin formarea de *complexe insolubile* cu aceștia;

- nefrocalcina este o proteină de origine tubulară ce conține acid γ -carboxiglutamic, un aminoacid ce se leagă de suprafața cristalelor prezente în urină și inhibă nucleerea, agregarea și creșterea cristalelor; la unii pacienți cu litiază calcică s-au evidențiat molecule anormale de nefrocalcina fără acid γ -carboxiglutamic în compoziție;

- proteina Thamm-Horsfall, care în mod normal inhibă agregarea cristalelor, este modificată la unii litiazici: ea formează singură agregate proteice și își pierde capacitatea inhibitorie.

• *Dieta* pacienților poate reprezenta un factor de risc pentru litogeneză, dar reprezintă, de obicei, un factor adițional, ce amplifică tulburări preexistente. Excesul de purine în dietă favorizează litiaza urică la pacienții cu predispoziție familială. Aportul crescut de sodiu la pacienții cu hipercalcemie idiopatică amplifică excreția urinară de calciu. Aportul de calciu are impact nesemnificativ la persoanele sănătoase asupra incidenței litiazei și nu

este necesară restricție de calciu în dietă; la cei cu hipercalciurie idiopatică, creșterea calciului din dietă se însoțește de o creștere disproporționată a absorbției intestinale a calciului. Aportul de oxalați nu se însoțește de creștere semnificativă a oxaluriei la litiazicii fără afecțiuni intestinale și nu are rost prescrierea unei diete restrictive.

- *Deshidratarea*, indiferent de etiologie, produce oligurie cu hiper-saturarea urinelor în cristaloiizi. Ingestia crescută de apă cu creșterea secundară a diurezei scade incidența litiazei. Bolnavii cu diabet insipid, precum și persoanele cu poliurie persistentă, nu fac niciodată litiază urinară.

- *Variațiile excesive ale pH-ului urinar*, în ambele sensuri, pot favoriza precipitarea sărurilor litogene. Acidul uric și cistina precipită în mediul acid, fosfații precipită în mediul alcalin. Variațiile pH-ului urinar se pot datora tipului de dietă sau medicației administrate dar, de obicei, sunt secundare unor anomalii ale aparatului urinar. Defectul tubular de amoniogeneză, cu menținerea unui pH urinar acid (din gută sau alte anomalii ale acidului uric) este factorul determinant al agregării cristalelor de acid uric, mai important decât nivelul uricozuriei. În acidoza tubulară renală distală, pH-ul alcalin favorizează formarea calculilor de fosfat de calciu. Infecția cu germeni ureazosecretori alcalinizează urina și favorizează precipitarea struvitei.

- *Efectul de salting-out*: prezența unui cristal sau a unui element de nucleere în urină atrage precipitarea unei alte substanțe cristaloides aflate în urină la concentrații inferioare. Prin acest efect, hiperuricozuria favorizează precipitarea cristalelor de oxalat de calciu chiar dacă concentrația acestora se află sub limita suprasaturării.

- *Infecția urinară* reprezintă un factor de risc al litogenezei. Germenii care produc urează vor furniza amoniac calculilor de fosfat amoniacomagnezian. Ceilalți germeni patogeni prezenți în căile urinare pot produce materiale organice utilizabile ca nucleu pentru precipitare heterogenă. Analiza bacteriologică a unui calcul la un litiazic cu infecție urinară poate evidenția germeni atât în straturile superficiale, cât și în nucleul inițial.

TABELUL I

Factorii de risc urinari ai litogenezei (după Pimer, 1998)

Suprasaturarea cu cristaloiizi

- hipercalciurie
- hiperoxalurie
- hiperuricozurie
- hipercistinurie
- scăderea volumului urinar

Promotori ai precipitării cristalozilor

- modificări excesive ale pH-ului urinar
- hiperuricozurie

Deficiențe ale inhibitorilor cristalizării

- hipocitraturie
- hipomagneziurie
- nefrocalcină
- proteina Thamm-Horsfall
- uropontină

O serie de anomalii anatomice congenitale (rinichiul în potcoavă, boala polichistică renală, rinichiul spongios medular etc.) predispun la litiază ca urmare a stazei urinei și infecțiilor urinare recurente.

LITIAZA CALCICĂ

Nefrolitiaza calcică reprezintă peste 75% din cazurile de litiază renourinară. În majoritatea cazurilor calculii sunt formați din oxalat de calciu; uneori acestea se asociază cu calculi de fosfat de calciu. Mai multe anomalii metabolice sunt considerate factori de risc ai litiazei calcice: 1. hipercalciuria; 2. hiperoxaluria; 3. hipocitraturia; 4. hiperuricozuria.

La un pacient pot fi prezenți concomitent mai mulți factori.

1. HIPERCALCIURIA

Hipercalciuria este definită prin excreția urinară de calciu peste 250 mg/zi la femei și peste 300 mg/zi la bărbați sau peste 4 mg/kg/zi la ambele sexe. Este întâlnită în aproximativ 50% din pacienții cu litiază calcică. Hipercalciuria poate fi asociată cu hipercalcemie sau cu normocalcemie. În multe cazuri nu se poate evidenția o cauză a hipercalciuriei; în această situație se vorbește de hipercalciurie idiopatică.

a. **Hipercalciurie + Normocalcemie.** Hipercalciuria idiopatică este o tulburare metabolică cu tendință la agregare familială, care apare cu frecvență crescută la sexul masculin; debutul litiazei are loc în decada a treia de viață. Diagnosticul se stabilește după excluderea altor cauze de hipercalciurie cu normocalcemie: sarcoidoza, acidoza tubulară renală, hiperparatiroidismul, neoplazii, boli osoase rapid progresive, imobilizare prelungită, boala Paget, boala sau sindromul Cushing, administrarea de furosemid etc. În 1984, C. Pack a definit două forme de hipercalciurie idiopatică care, uneori, se pot asocia:

- *tipul I - hipercalciuria renală* - se caracterizează prin reducerea reabsorbției tubulare distale a calciului. Hipercalciuria determină hipocalcemie; deși pierderea calciului la nivel urinar se încearcă a fi compensată de creșterea absorbției sale la nivel intestinal, balanța calcică a acestor pacienți este adesea negativă. Secundar apar hipersecreție de vitamină D₃ și creșterea secreției de parathormon;

- *tipul II - hipercalciuria absorbtivă* - se caracterizează prin absorbție intestinală excesivă de calciu. Rinichiul reprezintă o "supapă" prin care se elimină calciul în exces. PTH seric este scăzut/normal în funcție de nivelul calcemiei.

Această clasificare a permis o terapie diferențiată a celor două tipuri de hipercalciurie: în tipul I se recomandă administrarea de tiazide care stimulează reabsorbția calciului la nivelul tubilor distali și este contraindicată restricția de calciu în dietă deoarece aceasta ar accentua balanța calci-

că negativă. În tipul II restricția calciului în dietă are efect favorabil prin reducerea absorbției intestinale a calciului; de asemenea, se pot administra substanțe care inhibă absorbția intestinală a calciului (ortofosfați). În practica curentă nu se poate preciza adesea tipul de hipercalciurie idiopatică, mai ales că tipurile se pot asocia.

O serie de factori din dietă pot exacerba hipercalciuria idiopatică. Cel mai important este sodiul; creșterea aportului de sodiu crește natriureza și calciuria prin scăderea reabsorbției proximale. Un alt factor este aportul de proteine. Dieta hiperproteică crește calciuria prin multiple mecanisme. Excesul proteic în dietă s-a dovedit a fi asociat cu o incidență crescută a nefrolitiazii calcice, aceasta fiind și una din explicațiile frecvenței crescute a nefrolitiazii în țările dezvoltate. În ciuda acestor argumente, restricția de proteine în dietă nu s-a dovedit a reduce incidența nefrolitiazii calcice. Aportul de calciu în dietă este un factor cu influență mică asupra calciuriei la persoanele sănătoase: numai 6% din calciul din dietă se excretă urinar. La pacienții cu hipercalciurie idiopatică, o mai mare proporție din calciul din dietă este absorbit în intestin; pe de altă parte, restricția de calciu în dietă crește - mai mult decât la persoanele sănătoase - absorbția intestinală a oxalaților. *Efectul restricției severe de calciu în dieta pacienților cu hipercalciurie idiopatică este hiperoxaluria.*

Acidoza tubulară renală distală se complică în 2/3 din cazuri cu litiază renală, nefrocalcinoză sau ambele. Calculii sunt formați din fosfat de calciu. Litogeneza este multifactorială, la ea contribuind: hipercalciuria, hipocitraturia, pH-ul urinar alcalin, hiperfosfaturia. Hipercalciuria este secundară acidozei care diminuează reabsorbția tubulară a calciului. În același timp, acidoza antrenează pierderea de calciu de la nivel osos, ducând la o demineralizare progresivă. Absorbția intestinală a calciului nu este crescută și acești pacienți au o balanță calcică negativă.

O formă rară de litiază asociind hipercalciurie cu normocalcemie este *boala Dent*, afecțiune congenitală cu transmitere recesivă legată de cromozomul X, caracterizată prin hipercalciurie, hipofosfatemie, rahitism, nefrocalcinoză. Litiataz debutează precoce, este recidivantă și determină evoluție precoce spre IRC.

b. Hipercalciurie + Hipercalcemie. *Hiperparatiroidismul primar* este cauza a aproximativ 5% din litiazele calcice. Afectează în special sexul feminin. În 85% din cazuri hipersecreția de PTH este produsă de un adenom paratiroidian, iar în restul de cazuri de hiperplazia difuză a glandei paratiroide. Hipercalciuria se datorează hipersecreției de vitamină D₃ ca urmare a hipersecreției de PTH. Valorile calcemiei sunt crescute sau la limita superioară a normalului. Calculii renali sunt formați din fosfat și oxalat de calciu. Litiataz recidivează frecvent, este adesea bilaterală și se poate asocia cu nefrocalcinoză. Uneori, nefrocalcinoza poate fi singura manifestare renală a hiperparatiroidismului. Majoritatea bolnavilor sunt asimptomatici, diagnosticul stabilindu-se prin screening biochimic. Investigarea funcției paratiroidiene nu este necesară de rutină la toți pacienții cu litiază calcică;

este obligatorie la pacienții cu hipercalcemie, cei cu nefrocalcinoză sau cei cu calculi de fosfat de calciu pur. Prezența hipercalcemiei necesită diferențierea de alte cauze ale acesteia (tabelul II).

TABELUL II

Cauzele hipercalcemiei

Hipersecreția de PTH

- Hiperparatiroidism primar
- Hiperparatiroidism ectopic
 - Plămân - carcinom cu celule scuamoase
 - Rinichi - hipernefrom
 - Altele - pancreas, hepatom, ovar, uter, vezică urinară
- Posttransplant

Invazia neoplazică a măduvei

- Metastaze de la un carcinom pulmonar
- Mielom multiplu
- Leucemie, boală Hodgkin, limfoame

Creșterea activității serice a vitaminei D sau a sensibilității țesuturilor la vitamina D

- Excesul de vitamină D
- Sarcoidoza
- Hipercalcemia idiopatică

Aportul excesiv de calciu

- Sindromul lapte-alkaline

Creșterea turn-over-ului osos

- Osteoporoza rapid progresivă a copilului
- Tireotxicoza
- Boala Paget cu imobilizare

Alte cauze

- Tratamentul cu diuretice tiazidice
- Periosteita generalizată
- Hipotiroidism
- Intoxicația cu vitamina A

O serie de *neoplazii* (tabelul II) se pot însoți de sindroame paraneoplazice caracterizate prin hipercalcemie și hipercalciurie, datorită secreției unor hormoni PTH-like (hormoni ectopici). Alteori, hipercalcemia din cancer se datorează metastazelor osoase osteolitice.

Unele *afecțiuni granulomatoase* (sarcoidoza, tuberculoza) se pot complica cu litiază calcică. Țesuturile granulomatoase convertesc calcidiolul $[25(\text{OH})\text{D}_3]$ în calcitriol $[1,25(\text{OH})_2\text{D}_3]$ ducând la hipercalcemie și hipercalciurie.

Suplimentarea excesivă cu preparate de vitamina D, mai ales în asociere cu o dietă bogată în calciu, poate conduce la litiază hipercalciurică, caz în care PTH seric este scăzut.

Boala Cushing reprezintă o cauză rară de litiază hipercalciurică. De asemenea, sindromul *lapte-alkaline*, excepțional întâlnit în prezent, poate asocia litiază calcică.

2. HIPEROXALURIA (TABELUL III)

Deși oxalații apar în majoritatea calculilor urinari, cea mai mare parte din bolnavii litiazici excretă o cantitate normală de oxalați în urină (15-40 mg/zi); o parte din bolnavi, însă, au hiperoxalurie și formează calculi prin suprasaturarea urinei cu oxalat de calciu. Organismul uman nu poate metaboliza oxalații, rinichiul reprezentând singura cale de eliminare a acestora. Când este severă, hiperoxaluria produce nefrocalcinoză, nefrită tubulointerstițială, defecte funcționale tubulare, insuficiență renală.

Producția de oxalați rezultă din 3 surse: aport în dietă, oxidarea glioxilatului și oxidarea acidului ascorbic. *Aportul de oxalați* din dietă variază între 400-900 mg/zi; alimentele cele mai bogate în oxalați sunt ceaiul, sucurile de citrice, coca-cola, ciocolata, spanacul, alunele etc. Din oxalații alimentari se absorb doar 2-4,5%; ca urmare, rar apare hiperoxalurie numai prin aport crescut de oxalați și la persoanele cu litiază oxalocalcică care nu au afecțiuni intestinale nu este necesară restricție de oxalați în dietă. Sursa majoră de oxalați în organismul uman este reprezentată de *oxidarea glioxilatului* sub acțiunea lactat dehidrogenazei; glioxilatul rezultă fie din oxidarea glicinei, fie din oxidarea glicolatului; sub acțiunea unei transaminaze (alanin-glioxilat-aminotransferaza) dependente de piridoxină, glioxilatul este retransformat în glicină. Deficitul de piridoxină poate duce la hiperoxalurie. O cantitate mică de oxalați rezultă și din *oxidarea acidului ascorbic*, astfel că intoxicațiile cu vitamina C pot duce la hiperoxalurie prin supraproducție.

Creșterea sintezei de oxalați poate apărea și în *hiperoxaluriile primare* (tabelul III), afecțiuni congenitale cu transmitere autosomal recesivă caracterizate prin deficite ale enzimelor implicate în metabolismul oxalaților.

În hiperoxaluriile primare, excreția zilnică de oxalați în urină depășește 150-300 mg/zi; boala debutează din copilărie și asociază, pe lângă litiaza recurentă, nefrocalcinoză, infecții urinare frecvente, afectare tubulară. Instalarea IRC se face din copilărie.

În rare cazuri supraproducția de oxalați poate fi urmarea administrării unor medicamente sau substanțe toxice. Etilenglicolul - prezent în antigel - este transformat la nivel hepatic în glicolaldehidă, apoi în glicolat; glicolatul este transformat în acid oxalic și acid formic. Tabloul clinic este de insuficiență renală acută.

Absorbția oxalaților are loc, la persoanele sănătoase, la nivelul mucoasei gastrice, precum și a tuturor segmentelor intestinului subțire; absorbția colonică este în mod normal neglijabilă. În lumenul intestinal, oxalatul formează săruri insolubile cu calciul, ce nu pot fi absorbite. La persoanele cu afecțiuni ale intestinului subțire (afecțiuni inflamatorii cronice, rezecții, by-pass, sindroame de malabsorbție etc.), locul major de absorbție al oxalatului este colonul. La acest nivel se *produce hiperabsorbție de oxalați* prin mai multe mecanisme posibile:

- calciul din lumenul intestinal este legat în săpunuri (în sindroamele de malabsorbție) și nu mai este disponibil pentru oxalați;

- prezența sărurilor biliare stimulează permeabilitatea colonică pentru oxalați;

- prezența acizilor grași în lumenul colonului inactivează o bacterie ce metabolizează în mod normal oxalații (*Oxalobacter formigenes*).

Hiperoxaluria prin creșterea absorbției intestinale poate fi și un efect nedorit al dietei restrictive în calciu recomandată pacienților cu hiper-calciurie idiopatică; în intestin mai puțin calciu este disponibil pentru formarea complexelor insolubile calciu-oxalați. Administrarea de fosfat de celuloză la pacienții cu hipercalciurie are același efect.

TABELUL III

Clasificarea hiperoxaluriilor

Hiperoxaluria prin sinteză crescută:

- hiperoxaluriile primare (tip I și tip II)
- deficit de piridoxină
- ingestie de etilen glicol
- supradozare de metoxifluran
- aport excesiv de acid ascorbic

Hiperoxaluria prin absorbție crescută:

- ingestie crescută de oxalați în dietă (rol minor)
- abuz de îndulcitoare cu xilitol
- rezecții ileale
- sprue celiacă
- insuficiență pancreatică
- by-pass ileo-colonic
- boala Crohn
- ingestie de fosfat de celuloză
- restricție de calciu în dietă

3. HIPOCITRATURIA

Citrații acționează la nivelul urinei ca inhibitori ai cristalizării calciului prin formarea de complexe insolubile cu calciul. Excreția normală zilnică de citrați în urină este între 300-900 mg/zi. Hipocitraturia apare la pacienții cu acidoză metabolică de cauze diverse: sindroamele diareice cronice sau sindroame de malabsorbție (pierderi de bicarbonați la nivel intestinal), hipokaliemie (acidoză intracelulară), efort fizic excesiv (acidoză lactică), acidoză tubulară distală (tip I), după administrare cronică de acetazolamidă. Infecțiile urinare pot asocia hipocitraturie prin degradarea citraților urinari de enzimele bacteriene. Hipocitraturia poate fi singura manifestare a unei acidoze tubulare distale incomplete, al cărei diagnostic se stabilește la debutul litiazei renale. La 10-40% din pacienții cu litiază calcică există hipocitraturie idiopatică.

În acidoza tubulară distală există o scădere marcată a citraților urinari (sub 50 mg/zi). Citrații sunt reabsorbiți în tubii proximali și acidoza le

crește reabsorbția. Calculii - din fosfat de calciu - sunt rezultatul asocierii hipocitraturiei cu pH-ul urinar alcalin, hipercalciuriei și hiperfosfaturiei. Se formează complexe de fosfat de calciu care precipită în mediul alcalin. Factorul determinant al litogenezei este hipocitraturia; scăderea legării calciului urinar de către citrat crește și mai mult suprasaturarea urinară cu săruri de calciu.

4. HIPERURICOZURIA

Hiperuricozuria este întâlnită la o parte din pacienții cu litiază calcică și este considerată un factor de risc prin efectul stimulator pe care îl are asupra cristalizării sărurilor calcice. Efectul poartă numele de "efect *salting-out*"; prezența unui cristal sau element de nucleere în urină atrage precipitarea altei sări aflată în urină la concentrații inferioare. Hiperuricozuria ar duce la formarea de calculi calcici prin nucleere heterogenă: mici nuclei de acid uric sau de urați se fixează într-un calice sau în lumenul ductelor colectoare și pot fi centrul unui calcul de oxalat de calciu. Conform altei ipoteze, cristalele de acid uric ar scădea inhibitorii creșterii cristalelor în urină, în special mucopolizaharidele acide, printr-un mecanism incomplet cunoscut.

La majoritatea bolnavilor, hiperuricozuria este secundară unui exces de purine în dietă.

5. LITIAZA CALCICĂ IDIOPATICĂ

La 20% din pacienții cu litiază calcică nu se găsește o cauză determinată, investigațiile biologice fiind normale. Aceste cazuri sunt atribuite fie unor anomalii metabolice tranzitorii, fie unui aport hidric cronic redus, caz în care apare suprasaturarea urinei cu săruri de calciu, deși acestea sunt excretate în cantități normale. Studii epidemiologice au demonstrat că riscul formării calculilor calcici crește rapid pe măsura scăderii diurezei sub 1 100 ml/zi. Pacienților cu litiază renourinară trebuie să li se recomande un aport hidric zilnic, astfel încât diureza să fie peste 2 000 ml/zi.

LITIAZA URICĂ

Formarea calculilor de acid uric poate apărea prin scăderea pH-ului urinar sau/și suprasaturarea urinei cu acid uric (tabelul IV). Important în litogeneză este și volumul urinar, oliguria ducând la suprasaturarea urinei cu cristale de acid uric, care au solubilitate redusă urinară.

Factorul esențial al litogenezei urice este pH-ul urinar: la un pH de 5 acidul uric este de 10-20 ori mai puțin solubil în urină decât la pH de 7. Un pH urinar acid favorizează precipitarea acidului uric chiar când excreția urinară de acid uric este normală (sub 800 mg/24 h/l). Scăderea

pH-ului urinar poate fi datorată unui defect de amoniogeneză, cum se întâmplă în litiaza urică idiopatică sau în gută sau pierderilor de bicarbonat la nivel intestinal în cadrul sindroamelor diareice cronice.

Numai 20% din cazurile de litiază urică se însoțesc de hiperuricozurie. Aceasta se poate datora unei hiperproducții de acid uric (hiperuricemia din sindroamele mieloproliferative, sindromul Lesch-Nyhan, exces de purine în dietă etc.), dar poate apărea și în absența hiperuricemiei (administrarea de medicamente uricozurice).

TABELUL IV

Principalele afecțiuni asociate cu litiaza urică

Afecțiunea	pH urinar	NH ₄ urinar	Volum urinar	Uricemie	Hiperuricozurie
Litiaza urică idiopatică	scăzut	scăzut	N	N	absentă
Guta	scăzut	scăzut	N	crescută	±
Sindrom Lesch-Nyhan	N	N	N	crescută	+
Sindroame mieloproliferative și alte neoplazii	N	N	N/scăzut	mult crescută	+
Sindroame diareice	scăzut	N	scăzut	N	absentă
Pierderi prin piele	N	N	scăzut	N	absentă
Medicamente uricozurice	N	N	N	N	prezentă

N = normal; ± = prezentă sau absentă.

Litiaza urică idiopatică are un caracter genetic și se transmite autosomal dominant; factorul determinant al litogenezei este pH-ul urinar constant scăzut datorită unui defect congenital de excreție tubulară a amoniului.

Guta primară se caracterizează prin hiperproducție moderată de acid uric datorată unor deficite incomplet cunoscute ale enzimelor implicate în metabolismul purinelor. Se adaugă și un defect primar tubular de reabsorbție a uraților (ceea ce duce la hiperuricozurie), precum și scăderea pH-ului urinar datorată unui defect congenital de producere a amoniului.

Doar în 15% din cazurile de gută se cunosc defectele enzimatice congenitale care duc la supraproducție de acid uric; în aceste afecțiuni guta debutează din copilărie și se însoțește în circa 75% din cazuri de litiază urică:

- deficitul de hipoxantin-guanin-fosforibozil-transferază, enzimă care în mod normal catalizează transformarea hipoxantinei în acid inozinic și a guaninei în acid guanilic, duce la o producție excesivă de acid uric prin accelerarea ratei de biosinteză a purinelor. Un deficit sever al enzimei caracterizează sindromul Lesch-Nyhan care prezintă în plus tulburări neurologice severe;

- excesul de 5 fosforibozil-1-pirofosfat sintetază accelerează lanțul metabolic de sinteză a acidului uric.

Hemopatiile maligne se caracterizează prin supraproducție de acid uric și hiperuricozurie. Sindroamele mieloproliferative, leucemia granulocitară cronică la adulți și leucemia acută la copii sunt cele mai frecvente neoplazii care produc hiperuricozurie. Litiaza urică apare în condițiile unei hiperproducții moderat crescute, dar cronice, de acid uric datorată turnover-ului crescut al celulelor tumorale. În timpul chimioterapiei, producția de acid uric crește foarte mult și se produce precipitarea cristalelor de acid uric în tubii renali cu tablou clinic de insuficiență renală acută (sindromul de liză tumorală).

Toate afecțiunile intestinale însoțite de *sindrom diareic cronic* predispun la litiază urică prin deshidratare și prin scăderea pH-ului urinar din cadrul acidozei metabolice cronice datorate pierderii de bicarbonați la nivel intestinal. La pacienții cu afecțiuni ale ileonului (ileite, ileostomii, rezecții ileale) se pot întâlni și calculi micști de acid uric și de oxalat de calciu datorită hiperoxaluriei prin absorbție intestinală crescută.

Deshidratarea, apărută prin *pierderi excesive tegumentare*, poate contribui la apariția litiazei urice.

Probenecidul și aspirina în doze mari sunt considerate droguri uricozurice. Efectul este tranzitoriu și fără semnificație patologică la persoanele normale, dar, la pacienții cu dietă bogată în purine sau la cei cu hiperuricemie preexistentă, excreția urinară crescută de acid uric indusă de aceste medicamente crește riscul formării calculilor de acid uric sau oxalat de calciu (prin efect *salting-out* în ultimul caz).

CISTINURIA

Cistinuria este o afecțiune ereditară cu transmitere autosomal recesivă. Este rară în populație; litiaza de cistină reprezintă doar 1-4% din totalitatea cazurilor de litiază renourinară. Se caracterizează prin creșterea excreției urinare de aminoacizi dibazici (cistină, lizină, ornitină, arginină) asociată cu apariția în urină de homoarginină și complexe disulfidice homocisteină-cisteină (în mod normal absente). Defectul constă în alterarea transportorului căraș al aminoacizilor dibazici, căraș situat atât la nivelul epiteliului tubului contort proximal, cât și la nivelul epiteliului intestinului subțire. Dintre toți aminoacizii pierduți în urină, cistina este cel mai puțin solubilă; solubilitatea sa în urină este de 150-300 mg/l. La homoziгоți, excreția zilnică urinară de cistină poate ajunge până la 1 000 mg.

Calculii apar în decada a patra sau a cincea de vârstă, cu incidență egală pe sexe. Se însoțesc de frecvente complicații: obstrucție de tract urinar, infecție cronică, IRA. Calculii tind să fie coraliformi sau multipli, bilaterali; sunt radiovizibili datorită densității de sulfur din moleculele de cistină. Fără tratament, recurența litiazei este regulă. Această afecțiune nu trebuie confundată cu cistinoza, în care acumularea cistinei are loc intracelular cu producerea de distrucții tisulare și evoluție către IRC. În cistinurie, acumularea aminoacidului are loc doar în lumenul tubilor renali.

Diagnosticul pozitiv de cistinurie se stabilește prin cromatografia pe hârtie sau prin electroforeză, care demonstrează pattern-ul caracteristic de excreție a aminoacidului în urină. Determinările cantitative se fac prin cromatografie în coloană. Cuantificarea este importantă pentru diferențierea formelor heterozigote de cele homozigote și pentru demonstrarea scăderii excreției cistinei libere în timpul terapiei.

CALCULII DE INFECȚIE

Litiaza infecțioasă este cea mai severă formă de litiază prin consecințele nefaste pe termen lung asupra rinichiului. Calculii sunt compuși din struvită (fosfat amoniacomagnezian) și din carbonat de apatită și se formează în pelvis și calice atunci când tractul urinar este infectat cu germeni ureazo-secretori. Acești germeni clivează ureea în amoniac, crescând pH-ul urinei; mediul alcalin favorizează hidrolizarea spontană a amoniacului în hidroxid de amoniu și bicarbonat și disocierea fosfaților în fosfați trivalenți, ceea ce duce la formarea struvitei și a carbonatului de apatită. Germenii produc, în plus, și suprasaturarea urinei, cristalele având tendința să se formeze în jurul lor. Ca urmare, bacteriile constituie centrul fiecărui calcul din struvită-apatită; calculul format "apără" bacteriile de fluxul urinar. Fiecare fragment de calcul este infectat și poate crea focare metastatice dacă aderă de uroteliu.

Calculii de infecție recidivează frecvent după terapie antibiotică sau după intervenția chirurgicală datorită unor mici fragmente infectate restante. Îmbracă adesea aspect coraliform, caz în care rinichii sunt sever afectați prin combinația obstrucție + infecție, ceea ce face pielolitomia dificilă, cu hemoragii intraoperatorii ce impun adesea nefrectomie. Calculii de infecție sunt cei mai distructivi și cel mai greu de controlat.

Germenii ureazo-secretori sunt, de obicei, specii de *Proteus* (*vulgaris*, *mirabilis*, *morgani*, *rettgeri*) sau *Providencia*. Rar sunt implicate alte specii bacteriene. Tulpinile de *E. coli* nu secretă aproape niciodată urează.

Litiaza infecțioasă poate complica alte tipuri de litiază dacă se supraadaugă obstrucție și infecție cu germeni ureazo-secretori. Calculii calcici, din acid uric sau cistină, se pot infecta ca urmare a cistoscopiei, cate-terizării ureterale retrograde sau după intervenții chirurgicale pe rinichi sau uretere. Cateterizarea cronică a vezicii urinare favorizează infecția cu specii de *Proteus* și *Pseudomonas*.

DIAGNOSTICUL LITIAZEI RENOURINARE

Simptomatologia pentru care se prezintă la medic un bolnav cu litiază urinară este diversă. *Colica renală* care însoțește trecerea calculului prin căile urinare este modalitatea cea mai frecventă de manifestare a litiazei. Uneori, litiaza urinară poate fi asimptomatică toată viața și "silentium-ul" clinic ascunde o evoluție spre IRC. Pe fondul unei obstrucții asimptomatice pot surveni complicații infecțioase cu evoluție trenantă sau explozivă.

Diagnosticul litiazei și - pe cât posibil - a cauzei acesteia se poate face întâmplător, cu ocazia unei complicații a litiazei sau când pacientul se prezintă cu colică renală.

Recuperarea unui calcul eliminat spontan sau după tratament (medical sau urologic) necesită obligatoriu efectuarea analizei chimice și, eventual, bacteriologice ale fragmentului calcular.

Examenul urinei poate arăta hematurie în plină colică; în afara colicii renale, examenul urinei poate fi normal. Prezența semnelor de infecție urinară obligă la uroculturi pentru evidențierea tipului de germeni. La pacienți cu obstrucție veche sau cu pielonefrită cronică deja instalată, precum și la pacienții cu IRC, sumarul de urină evidențiază numai hipostenurie ca marker al afectării tubulare de însoțire. Prezența cristalelor de diferite tipuri în sedimentul urinar nu are, de obicei, o semnificație diagnostică.

Examenul de sânge și ale urinei pe 24 ore se efectuează în funcție de o primă orientare asupra tipului de litiază.

Un calcul radioopac pe radiografia renală simplă necesită dozarea minim a calcemiei și a calciuriei, și optim a citraturiei, oxaluriei, uricozuriei, magneziuriei, creatininuriei. În fața unei hiper calciurii însoțite de normocalcemie, dozarea sodiului urinar și a ureei urinare sunt utile deoarece aportul crescut de sodiu și proteine accentuează calciuria și restricția acestora în dietă reprezintă una din puținele modalități de prevenire a recurenței litiazei; dacă este prezentă hiper calcemia, se impune dozarea PTH seric. Asocierea litiazei cu nefrocalcinoza chiar în prezența unei normocalcemii obligă, de asemenea, la dozarea PTH seric. La un pacient cu hiper oxalurie, anamneza poate rareori evidenția o cauză exogenă. Aportul cronic crescut de vitamina C sau abuzul de îndulcitoare artificiale sau gumă de mestecat ce conțin xilitol sunt singurele hiper oxalurii datorate dietei în practica curentă; absența acestora necesită investigații țintite pentru evidențierea unei suferințe cronice intestinale. Prezența hipocitraturiei impune dozarea potasiului seric și sanguin, efectuarea pH-ului sanguin, a uroculturii, evidențierea unei cauze de acidoză metabolică; scăderea severă a citratului urinar (sub 50 mg/zi) apare de obicei numai în acidoza tubulară renală distală. În prezența hiperuricozuriei la un pacient cu litiază calcică, anamneza poate evidenția exces de purine în dietă.

În prezența suspiciunii (calcul radiotransparent) sau evidenței de litiază urică, este necesară dozarea uricemiei și uricozuriei, măsurarea pH-ului urinar postprandial. Anamneza și examenul paraclinice pot fi sugestive de aport crescut de purine, gută, sindrom diareic cronic sau sindrom mieloproliferativ. Prezența stigmatelor de gută (artrită, tofi gutoși etc.) certifică diagnosticul causal.

Investigațiile imagistice se efectuează în funcție de modalitatea de prezentare a pacientului.

Ecografia renală este investigația cea mai valoroasă, nefiind invazivă și neavând contraindicații. Se efectuează în colica renală pentru a evidenția calculii renali (mai rar calculii din ureterul proximal), prezența sau

absența hidronefrozei și pentru diagnosticul diferențial cu alte afecțiuni ce se pot manifesta prin colică. Pe ecografie se pot evidenția numai calculii cu dimensiuni peste 0,5 cm. Ecografia se poate repeta pentru a evidenția dispariția hidronefrozei după eliminarea spontană a unui calcul sau accentuarea ei prin persistența obstrucției calculare.

Radiografia renală simplă se efectuează frecvent în colică pentru a evidenția existența unui calcul radioopac la nivelul ariei reno-uretero-vezicale. Rezultatele sunt adesea neinterpretabile datorită dificultății pregătirii pacientului în colică și datorită unui grad de ileus asociat colicii renale care duce la mascarea cu gaze din intestin a ariei renale și a traiectului ureterelor.

Urografia intravenoasă nu se efectuează în timpul colicii nefretice sau a hematuriei. Urografia confirmă existența calculilor radioopaci, sugerând și prezența celor radiotransparenți, evidențiază răsunetul asupra căii de excreție și poate identifica o eventuală cauză favorizantă de litogeneză (hidronefroză congenitală, rinichi în potcoavă, obstrucție extrinsecă a ureterului etc.). Starea funcțională a rinichiului este reflectată de secreția substanței de contrast. Dimensiunile rinichilor pot fi crescute în cazul hidronefrozei sau pionefrozei.

Urografia intravenoasă nu este indicată ca investigație de primă intenție în litiaza urinară, preferându-se ecografia și radiografia renală simplă. La un pacient aflat în colică și la care există hidronefroză, în situația în care cele două examene nu au putut preciza sediul și tipul obstrucției ureterale, atitudinea actuală este de a efectua *ureteroscopie endoscopică* care poate avea atât intenție diagnostică cât și terapeutică. La pacienții care nu sunt în colică și ecografia și/sau radiografia renală simplă ridică suspiciunea unui calcul pe căile urinare, se recomandă urografia intravenoasă; dacă aceasta nu evidențiază cauza obstrucției, se indică *ureteropielografia retrogradă*.

Alte investigații imagistice sunt rareori necesare în litiaza renală; acestea se aleg în funcție de intenția terapeutică (tipul de intervenție chirurgicală), pentru evidențierea unei complicații a litiazei (abces, pionefroză etc.) sau pentru diagnosticul diferențial al unei complicații litiazice.

Scintigrama și nefrograma izotopică dau informații asupra ratei filtrării glomerulare, a fluxului sanguin renal și, într-o mai mică măsură, asupra structurilor anatomice. Nefrograma clasică și varianta sa cu furosemid dau un aspect caracteristic al acumulării și eliminării radionuclidului din căile urinare în prezența obstrucției; metoda este destul de laborioasă și produce iradiere importantă a pacientului, motive pentru care scintigrama nu este folosită în prezent pentru diagnosticul uropatiei obstructive. În cazul litiazei bilaterale se pot efectua simultan scintigrama și nefrograma izotopică pentru aprecierea fluxului plasmatic în cei doi rinichi.

Tomografia computerizată își găsește utilitatea în litiază pentru diagnosticul pozitiv și diferențial al unor complicații infecțioase: abces renal, pionefroză etc.

EVOLUȚIE. COMPLICAȚII

Litiază renală poate da complicații mecanice sau infecțioase (tabelul V).

TABELUL V

Complicațiile litiazei renale

<i>Complicații mecanice</i>	
	- colica renală
	- anuria calculoasă
	- hidronefroza
	- rinichi scleroatrofic
<i>Complicații infecțioase</i>	
	- pielonefrita acută, cronică
	- pielonefrita xantogranulomatoasă
	- pionefroza calculoasă
	- flegmon perinefretic
<i>Altele</i>	
	- nefrita litiazică
	- metaplaziile uroteliale precursoare malignității

Numărul de la început mare de calculi, bilateralitatea și recidivele frecvente sunt caracteristice așa-numitelor *litiaze "maligne"*.

Complicația cea mai dramatică este *anuria calculoasă*; poate apărea la bolnavi cunoscuți cu litiază renală, vechi eliminatori de calculi sau poate fi prima manifestare la un subiect aparent sănătos, în realitate litiazic ignorat. De obicei se instalează brusc, precedată sau nu de colica ureterală care însoțește migrarea calculului, dar este posibilă și diminuarea treptată a diurezei. Anuria este consecința obstrucției pe rinichi unic funcțional sau anatomic.

Infecția urinară este o complicație frecventă a litiazei renale. Datorită stazei urinare și a refluxului urinei din bazinet, germenii nosocomiali intestinali pot infecta căile urinare pe cale hematogenă, provocând pielonefrită acută. Refluxul pielo-interstițial și pielo-limfatic transferă germenii din cavități în interstițiu realizând pielonefrita radiantă supurativă.

Răsunetul litiazei asupra rinichiului se poate manifesta prin variate leziuni macroscopice care interesează toate structurile, în special cavitățile și interstițiul:

- *nefrita litiazică* se caracterizează prin infiltrație inițial limfo-plasmocitară ulterior fibroblastică, a interstițiului; leziunile evoluează în final către scleroză retractilă care sufocă nefronii;

- *hidronefroza litiazică* este rezultatul obstrucției incomplete în care presiunea endocavitară crește lent, dar rămâne sub 70 cm H₂O; cavitățile se dilată, parenchimul este comprimat, subțiat și treptat compromis;

- *rinichiul mic scleroatrofic* apare relativ rar și este rezultatul ischemiei renale, consecință a reprimării fluxului sanguin datorită creșterii

bruște (peste 70 cm H₂O) a presiunii endocavitare, în absența infecției; dacă se asociază infecție urinară, se adaugă leziuni de supurație interstițială, realizând pielonefrita litiazică;

- *uropionefroza sau pionefroza calculoasă* se caracterizează prin prezența supurației la nivelul tuturor elementelor componente (cavități, parenchim, atmosferă perirenală); rinichiul este mărit de volum, neregulat, cu structură dispărută, cu cavitățile dilatate, comunicante, pline de puroi, calculi și material amorf. Grăsimea perirenală infiltrată, uneori cu microabcese comunicante cu cavitățile renale purulente, aderă de rinichi, fixându-l de organele vecine;

- *pielonefrita xantogranulomatoasă* este o complicație rară, în care sinusul și parenchimul renal sunt sufocate de sclerolipomatoză nesupurativă, sugerând aspect tumoral.

Insuficiența renală cronică se dezvoltă când litiaza este bilaterală sau apare pe rinichi unic funcțional sau chirurgical, ca rezultat al distrucției hidrostatice, infecțioase sau asociate a parenchimului renal. În general, insuficiența renală litiazică are o evoluție îndelungată (ani de zile), cu degradare treptată a funcției renale, evoluție în puseuri, cifre mici de retenție azotată și cu conservarea diurezei.

TRATAMENTUL LITIAZEI RENALE

TRATAMENTUL MEDICAL

Tratamentul medical modern al litiazei renale este capabil să prevină formarea unui nou calcul la majoritatea bolnavilor, să încetinească creșterea calculilor existenți. În unele cazuri de litiază metabolică urică sau cistică, tratamentul medical poate chiar să dizolve calculii. În litiazele calcice și de struvită însă, tratamentul medical are numai eficiență preventivă și este complementar terapiei urologice. Atitudinea terapeutică va fi adaptată în funcție de compoziția calculului, starea rinichiului litiazic și a rinichiului opus, valoarea funcției renale, mecanismul etiopatogenic al bolii, coexistențele morbide, posibilitățile materiale și complianța pacientului la un tratament de lungă durată.

Tratamentul medical cuprinde măsuri generale și de prevenire, aplicabile tuturor bolnavilor și măsuri specifice unui anumit tip de litiază și unui anumit tip de bolnav.

Măsuri generale: *profilaxia litiazei renale* necesită evitarea sondajelor vezicale, a manevrelor endoscopice, profilaxia și terapia corectă a infecțiilor urinare;

- *cura permanentă de diureză* trebuie recomandată tuturor pacienților litiazici, indiferent de compoziția calculului. Are atât efect curativ, împiedicând creșterea calculilor, cât și efect profilactic, împiedicând apariția nucleelor litogene. Teoretic, aportul hidric trebuie să ducă la urini a căror densitate să nu depășească 1010 - 1012 în mod permanent. Practic,

acest lucru se realizează prin recomandarea pacienților a unui aport hidric de ordinul a 2 litri/m²; pentru a evita posibila hiperconcentrare nocturnă, se recomandă un aport de lichide și în cursul nopții sau aportul de apă să ducă la o diureză de circa 2 000 ml/zi. Înlocuirea apei prin băuturi (sucuri de citrice, cafea, ciocolată, ape minerale etc.) poate duce la favorizarea litogenezei. Cura de diureză anuală cu ape oligominerale în diferite stațiuni balneoclimaterice are efecte favorabile, dar durata sa este limitată și nu poate înlocui cura permanentă de diureză.

Măsuri specifice în funcție de tipul litiazei. Litiaza calcică. Diagnosticarea tulburărilor metabolice care au dus la formarea calculilor calcici este importantă, terapia fiind diferențiată în funcție de mecanismul patogenic. Multe din nefrolitiazile calcice sunt idiopatice și terapia medicală - numai cu rol preventiv al creșterii calculilor sau al recurenței litiazei - constă în *cura permanentă de diureză*. Trebuie menționat că, *exceptând litotripsia extracorporeală ultrasonică, nu există nici un tratament medical capabil să dizolve calculii calcici.*

În litiaza calcică *regimul alimentar* are valoare discutabilă. La pacienții cu hipercalciurie idiopatică se recomandă restricție moderată de sare (100-125 mEq/zi), hidrocarbonate, alcool și proteine (60-70 g/zi) deoarece acestea au efect de creștere a calciuriei; aportul de calciu trebuie, de asemenea, redus ușor (2/3 din aportul zilnic normal); se recomandă o dietă bogată în fibre vegetale care are efect hipocalciuric. La pacienții cu hiperoxalurie se recomandă restricție moderată în alimentație oxaloforă și oxaligenă, cu evitarea restricției severe a calciului alimentar, deoarece în intestin calciul se combină cu oxalatul alimentar, diminuându-i absorbția.

Terapia medicamentoasă a litiazei calcice depinde de tulburările metabolice evidențiate.

În *hipercalciuria idiopatică* se pot administra *diuretice tiazidice*. Acestea scad calciuria atât direct prin stimularea reabsorbției la nivelul tubilor distali cât și indirect, prin scăderea volumului circulant, ceea ce duce la creșterea și a reabsorbției proximale a calciului. Dieta trebuie să fie moderat hiposodată pentru a menține scăderea volumului circulant și trebuie suplimentată cu potasiu, preferabil sub formă de citrat de potasiu pentru a evita hipocitraturia indusă de hipopotasemie. Pe termen lung, tiazidele sunt singurele medicamente dovedite a preveni recurența în litiaza calcică. Tahifilaxia la tiazide se dezvoltă tardiv, după mai mulți ani de tratament. O alternativă pot fi *ortofosfații* care au mai puține efecte secundare decât tiazidele, dar și efect mai slab pe termen lung. Aceștia scad calciuria prin mai multe mecanisme: scăderea absorbției intestinale a calciului, creșterea reabsorbției tubulare a calciului, creșterea concentrației urinare de pirofosfat care este un inhibitor al nucleerii fosfatului de calciu. Se preferă ortofosfatul neutru sau alcalin de potasiu; deși sunt disponibile și preparate acide sau de sodiu, acestea sunt de evitat deoarece cresc calciuria. Dozele sunt de 0,5 g de 3-4 ori/zi și se administrează la mese deoarece scad calciuria indusă de aportul proteic. Tratamentul de lungă durată poate duce la calcificări ale țesuturilor

moi și stimulare paratiroidiană. Ortofosfații sunt contraindicați în litiaza asociată cu infecție și la pacienții cu insuficiență renală. Fosfatul de celuloză este o rășină schimbătoare de ioni nerezorbabilă care leagă calciul în intestin, inhibându-i absorbția. Terapia pe termen lung se poate însoți de o serie de efecte nedorite: producerea unei balanțe negative a calciului, depleție de magneziu, hiperoxalurie. Datorită acestor efecte secundare, administrarea fosfatului de celuloză este de evitat.

În afecțiunile sistemice caracterizate prin *hipercalcemie* și *hipercalcemie* trebuie efectuat tratamentul specific al bolii de fond. Tratamentul de elecție al hiperparatiroidismului primar este paratiroidectomia. Nu există tratament medical pentru litiaza din hiperparatiroidismul primar. Pot fi administrați ortofosfați în boala cu severitate medie, dar cu eficacitate limitată.

În cazurile ușoare de *hiperoxalurie prin hiperproducție* (administrare cronică de cantități mari de vitamina C, folosirea de îndulcitoare cu xilitol etc.), poate fi eficientă administrarea de piridoxină. La pacienții cu *hiperoxalurie de cauză intestinală* se recomandă administrarea de cantități crescute de *calciu oral (1-4 g/zi)* și *suplimente de magneziu*; acestea formează complexe neresorbabile de magneziu sau de oxalați în intestin și trebuie administrate la mese. Excreția urinară a calciului este scăzută la pacienții cu hiperoxalurie de cauză intestinală și s-a dovedit că nu există riscul hipercalcemiei în timpul tratamentului. Administrarea de colestiramină, ca agent chelator al acizilor grași și sărurilor biliare și/sau înlocuirea grăsimilor din dietă cu trigliceride cu lanțuri medii pot fi utile la bolnavii cu *hiperoxalurie din sindroamele de malabsorbție*.

Litiacii cu *hipocitaturie* necesită tratament cu *citrat de potasiu*. Bicarbonatul de sodiu sau citratul de sodiu sunt de evitat deoarece cresc calciuria. Dozele pentru corectarea acidozei sau a hipopotasemiei depind de severitatea acestora și de eficiența terapiei bolii de bază (stări diareice, sindrom de malabsorbție etc.); doza medie este de 1-2 mEq/kg/zi. În acidoza tubulară distală sunt necesare doze mult mai mari (4 mEq/kg/zi) pentru corectarea hipocitaturiei.

Prezența *hiperuricozuriei* ca singură anomalie asociată unei litiaze calcice impune *restricție de purine* în dietă și tratament cu *alopurinol 200-300 mg/zi*.

- **Litiaza urică.** Pe lângă *cura de diureză* se impune *restricție purinică* atunci când uricozuria depășește 800 mg/zi. Alimentele cele mai bogate în purine sunt: viscere, pește, carne de oaie, pasăre, carnea de animal tânăr, extracte de carne, cacao, ciocolată, cafea, linte, spanac, sparanghel, conopidă etc. *Alcalinizarea urinei* este o măsură obligatorie în litiaza urică; are atât rol de prevenție a formării de noi calculi, cât și efect curativ, dizolvând calculii existenți. Este măsura cea mai importantă în terapia litiazei urice. pH-ul urinar optim este între 6,5-7; trebuie evitată obținerea unui pH peste 7, pentru că există riscul precipitării fosfatului de calciu și formării de calculi calcici. Mijloacele de alcalinizare sunt numeroase: bicarbonat de sodiu per os 4 - 5 lingurițe/zi, citrat de potasiu 30 - 60 mEq/zi,

THAM 4 - 12 g/zi sub formă de sirop, ape bicarbonatate etc. La pacienții la care persistă hiperuricozurie sau hiperuricemie după restricție purinică sau la cei cu complianță scăzută la dietă se adaugă *alopurinol* în doze de 200 - 300 mg/zi; la pacienții cu gută și tofi gutoși, dozele zilnice pot ajunge până la 400 - 600 mg/zi.

- **Litiază cistică.** Obiectivul major al tratamentului cistinuriei este scăderea concentrației urinare de cistină sub limita solubilității sale (250-300 mg/l). Tratamentul este adesea ineficace, mai ales la cistinuricii homozigoți, datorită nivelului mare al cistinuriei. Tratamentul de primă intenție constă în *cura de diureză cu realizarea unei diureze de peste 4 000 ml/zi*, ceea ce este dificil de realizat datorită complianței scăzute a pacienților. *Alcalinizarea urinei* pentru a crește solubilitatea cistinei trebuie să se facă așa încât pH-ul urinar să fie în mod permanent peste 7,5, ceea ce este dificil de realizat pe termen lung. Dacă aceste măsuri sunt ineficace se recomandă tratament cu *D-penicilamină sau tiopronină*, substanțe ce cresc solubilitatea cistinei în urină prin formarea de complexe disulfidice solubile cu aceasta. Aceste medicamente au numeroase efecte secundare datorită grupării sulfhidril din componența lor și sunt rezervate cazurilor severe, complicate de litiază cistică după eșecul celorlalte măsuri.

- **Litiază infecțioasă.** *Controlul infecției* este problema esențială ce trebuie rezolvată în acest tip de litiază. Antibioticele de primă intenție sunt ampicilina și penicilina G. Tratamentul antibiotic este rareori eficace (doar în 20% din cazuri) datorită sensibilității scăzute a germenilor ureazosecretori la antibiotice și a infectării în profunzime a calculului, ceea ce nu permite decât o sterilizare temporară a urinei atât timp cât nu s-a realizat intervenția chirurgicală. Persistența unui corp străin în căile urinare, inclusiv a suturilor chirurgicale, constituie un factor de întreținere a infecției și de inactivare a antibioticelor. Necesitatea antibioterapiei pentru o lungă perioadă (luni de zile) creează adesea probleme de complianță a pacientului. Se ridică, în plus, și riscul nefrotoxicității unor antibiotice administrate cronic.

Diureza forțată poate accentua durerile în caz de obstrucție completă, măbind gradul hidronefrozei.

Administrarea de *acid acetohidroxamic*, un inhibitor de urează, scade saturația urinară în struvită și întârzie formarea calculilor. La unii bolnavi poate duce chiar la dizolvarea calculilor de struvită, dar efectele secundare numeroase îi limitează folosirea pe termen lung.

Tratamentul urologic se impune în majoritatea cazurilor ca măsură curativă de tratament. Deoarece calculii de infecție sunt frecvent de dimensiuni mari sau coraliformi, este necesar combinarea litotriției percutanate cu cea extracorporeală; acestea se pot asocia cu administrarea de soluții acidifiante direct în căile urinare pentru a dizolva și elimina toate fragmentele de calculi. Tratamentul este rareori eficace, deoarece rămân fragmente calculare restante care conțin germeni și care vor constitui nucleul altor calculi. Frecvent este necesară nefrolitomie percutană în încercarea de a eradică complet litiază de struvită, dar recidiva se constată la multe cazuri și

după intervenția chirurgicală. Prin asocierea infecției cu obstrucția, a necesității antibioterapiei cronice și a repetatelor intervenții chirurgicale se ajunge frecvent la nefrectomie și insuficiență renală cronică, litiaza de struvită fiind cea mai agresivă formă de litiază.

TRATAMENTUL COLICII RENALE

Colica renală reprezintă o urgență medicală. Majoritatea pacienților necesită internare nu numai pentru tratament, dar și pentru supravegherea apariției obstrucției. Bolnavul trebuie informat că aproape 3/4 din calculii ureterali sunt eliminați spontan, iar crizele dureroase semnifică migrarea calculului.

Aplicarea de căldură în regiunea lombară are efect spasmolitic și vasodilatator putând ameliora durerile până la instituirea unui tratament medicamentos. Clismele calde au același efect și combat, în plus, încetinirea tranzitului intestinal.

Mentținerea unei *diureze convenabile* ușurează eliminarea calculului; unii autori recomandă ingestie crescută de lichide, eventual administrare în perfuzie de soluții saline izotone urmate de furosemid, pentru ca migrarea și eliminarea calculului să se facă mai ușor.

Spasmoliticele (papaverină, scobutil, piafen, atropină) sunt recomandate frecvent în cazul unei colici nefretice, dar efectul lor hipotonic ureteral poate încetini migrarea calculului. Din acest motiv se preferă administrarea de *analgetice*. Analgeticele pirazonice (algocalmin, novalgin etc.) sunt folosite din ce în ce mai rar, datorită efectelor secundare. Analgeticele potente de tipul pentazocinei (fortral) sunt preferate derivaților morfinici în colicile mai intense pentru că nu dau atonie intestinală sau depresie respiratorie; pot fi asociate cu spasmoliticele. Morfina sau derivații ei (hidromorfon) în administrare parenterală suprimă durerea, dar sunt de evitat pentru că pot produce retenție de urină, atonie vezicală, deprimarea centrului respirator. Analgeticele de tip morfinic - petidină (mialgin), sintalgon etc. - se folosesc când durerile sunt violente și analgeticele uzuale au fost ineficiente.

TRATAMENTUL UROLOGIC

Tratamentul urologic este necesar în aproximativ 10% din calculii renali; restul se elimină spontan. Pasajul calculului din rinichi prin căile urinare este, de obicei, însoțit de colică. Probabilitatea eliminării spontane depinde de dimensiunile calculului. Calculii sub 4 mm sunt eliminați spontan în proporție de 100%, cei peste 8 mm în proporție de circa 10%.

Indicațiile tratamentului urologic depind de dimensiunile calculului, prezența sau absența obstrucției (hidronefrozei) sau a infecției. Pacienții purtători ai unui calcul a cărui dimensiuni indică probabilitatea eliminării spon-

tane pot fi supravegheați și nu necesită intervenția urologică - uneori până la 1 an de zile - cu condiția ca pacientul să fie asimptomatic și să nu fie prezentă obstrucție sau infecție. Intervenția urologică este indicată în toate cazurile în care există obstrucție, colică renală prelungită, febră și în toate cazurile în care dimensiunile calculului fac improbabilă eliminarea sa spontană. Atitudinea în fața unui pacient cu colică depinde de gradul obstrucției. Pentru a nu se compromite ireversibil rinichiul la un pacient aflat în colică, se poate aștepta (așteptare activă, în sensul efectuării tratamentului medical al colicii și eventual a antibioterapiei profilactice) până la 2 săptămâni într-o obstrucție completă și până la 4-6 săptămâni într-o obstrucție incompletă. Apariția febrei la pacientul în colică impune intervenția urologică de urgență.

Tipul de intervenție urologică depinde de dimensiunile și localizarea calculului. Calculii cu dimensiuni între 0,5-2 cm aflați în pelvis sau ureterul superior necesită *litotriție extracorporeală* (ESWL = *extracorporeal shock wave lithotripsy*); rata de succes a ESWL este mai mare la calculi sub 1 cm. Pentru a preveni obstrucția ureterală cu fragmente calculare restante post-ESWL este necesară montarea ureteroscopică a unui stent (sondă în dublu "J"). Rata de succes a ESWL este de 98-99% pentru calculii bazinetați și de circa 70% pentru cei ureterali superior. ESWL este contraindicată la gravide, pacienți cu anevrism de arteră renală sau de aortă, în prezența obstrucției. Pentru calculi renali peste 2 cm este necesară combinarea litotriției extracorporeale cu *litotriția percutană*. În prezent, prin combinarea acestor metode, chiar în cazul litiazei coraliforme, s-a redus mult necesitatea intervențiilor urologice deschise. *Ureterosopia* cu fragmentarea calculului in situ este metoda de elecție pentru calculii situați medioureteral sau la nivelul ureterului distal. Numai 5% din pacienții cu litiază necesită *intervenții deschise*; acestea sunt cazurile care nu răspund la litotriție, cazurile de litiază instalată pe un rinichi malformat congenital sau complicațiile litiazei neglijate (pionefroză calculoasă, abces intrarenal etc.).

BIBLIOGRAFIE SELECTIVĂ

- BRENNER B. M., RECTOR F. C. JR. - The Kidney, ed 5, W.B. Saunders, Philadelphia, 1996.
- CIOCĂLTEU A. - Litiaza urinară, Editura ICTCM, București, 1995.
- CIOCĂLTEU A. - Litiaza coraliformă bilaterală. Teză de doctorat, U. M. F. București, 1989.
- CIOCĂLTEU A. - Răsunetul renal al litiazei coraliforme bilaterale. Nefrologie, nr. 2, 1996.
- CIOCĂLTEU A. - Nefrologie, Editura Infomedica, București, 1997.
- COE F. L., PARKS J. H., ASPLIN J. R. - The pathogenesis and treatment of kidney stones. *New. Engl. J. Med.*, 1992, 327.
- DAVISON A. M., CAMERON J. S., GRUNFELD J. P., KERR D. N. S., RITZ E., WIN-EARLS C. G. - Oxford Textbook of Clinical Nephrology, Oxford University Press, 1998.

- DUSSOL B., BERLAND Y. - Urinary kidney stone inhibitors. Where are we?, *Nephrology Dialysis Transplantation*, 1996, vol. 11, nr. 7.
- GREENBERG A. - *Primer on Kidney Diseases*, National Kidney Foundation, Academic Press, San Diego, 1998.
- MASSRY S., GLASSOCK R. - *Textbook of Nephrology*, Williams & Wilkins, Baltimore, 1997.
- MULDOWNEY F. P., FREANEY R., MULDOWNNEY W. P., MURRAY F. - Hypercalciuria in parathyroid disorders. *Am. J. Kidney Dis.*, 1991, 17.
- OHKAWA M., TOKUNAGA S., NAKASHIMA T. - Thiazide treatment for calcium urolithiasis in patients with idiopathic hypercalciuria, *Br. J. Urol.*, 1992 69.
- ROMOȘAN I. - *Rinichiul - Ghid diagnostic și terapeutic*, Editura Medicală, București, 1999.
- SCHRIER R. W. - *Manual of Nephrology*, fifth edition, Lippincott, Williams & Wilkins, 2000.

CAPITOLUL XVI

BOLILE CHISTICE RENALE

Prof. Dr. M. VOICULESCU

Boala polichistică autosomal dominantă a adultului	480
Epidemiologie	480
Etiologie	480
Anatomie patologică	481
Patogenie	481
Chistogeneză	481
Tablou clinic	482
Rinichiul	482
HTA	482
Hematuria	483
Proteinuria	483
Litiaza renală	483
Insuficiența renală	483
Determinări extrarenale	483
Ficatul	483
Alte determinări digestive	483
Afectarea cardiacă	483
Aneurismele intracraniene	484
Policitemia	484
Modificări biologice	484
Explorări imagistice	484
Ecografia	484
Urografia i.v.	484
Computer tomograf	484
Diagnostic pozitiv.	484
Diagnostic diferențial	485
Tratament	485
Tratament simptomatic	485
HTA	485
IRC avansată	485
Prognostic	486
Evoluție	486
Boala polichistică renală autosomal recesivă.....	486
Epidemiologie	486
Etiologie	486
Anatomie patologică	486
Patogenie	486
Tablou clinic	486
Examen biologice	487
Explorări imagistice	487
Ecografia	487
Urografia intravenoasă	487
Computerul tomograf	487
Puncția-biopsie hepatică	487
Diagnosticul pozitiv	487
Diagnosticul diferențial	487
Tratament	487
Prognostic	488
Rinichiul spongios medular	488
Etiologie	488
Anatomie patologică	488
Tablou clinic	488
Explorări imagistice	488
Tratament	489
Prognostic	489
Bibliografie selectivă	489

Chistele renale congenitale sunt boli determinate de anomalii de dezvoltare renale. Frecvența chistelor renale congenitale este ridicată și în creștere datorită duratei de viață mai lungă a populației și a îmbunătățirii metodelor de diagnostic. Principalele boli chistice renale congenitale sunt redate în tabelul I:

Bolile chistice renale congenitale

boala polichistică autosomal dominantă a adultului:
 tip 1 (BPCAD 1)
 tip 2 (BPCAD 2)
 boala polichistică autosomal recesivă
 boala chistică medulară

BOALA POLICHISTICĂ AUTOSOMAL DOMINANTĂ A ADULTULUI

Boala polichistică autosomal dominantă a adultului (*BPCAD*) este o boală sistemică cu determinism genetic caracterizată prin prezența de chiste renale, hepatice, splenice, pancreatice și microanevrisme la nivelul SNC. *BPCAD* este cea mai frecventă boală chistică renală congenitală; ea furnizează 3-10% din totalul IRC. Sunt implicate cel puțin trei gene, cea de a treia genă fiind recent identificată (Tg737). În 85% din cazuri este afectată gena localizată pe brațul scurt al cromozomului 16 (*BPCAD1*), iar în 15% din cazuri gena de pe brațul lung al cromozomului 4 (*BPCAD2*).

Epidemiologie. Prevalența *BPCAD* este de 1-2,5%. Boala este uniform distribuită geografic, toate rasele fiind afectate. Ambele sexe fac boala și bărbații dezvoltă mai devreme IRC. În *BPCAD1* chistele, HTA și IRC apar la o vârstă mai tânără și au o evoluție mai severă față de *BPCAD 2*. Speranța medie de viață este de 59 ani. Caracterul heterogen al bolii este rezultatul determinismului genetic diferit și a expresiei fenotipice variate a fiecărei gene.

Etiologie. *BPCAD* este o boală monogenică, heterogenă genetic, cu penetranță ridicată. O singură genă afectată produce boala. S-au identificat trei gene implicate independent în apariția bolii. În *BPCAD 1* este implicată gena *policistinei 1*, localizată pe brațul scurt al cromozomului 16, lângă gena *TSC2* a sclerozei tuberoase Bourneville. Gena are dimensiuni mari, fiind formată din 14 148 baze distribuite în 46 exoni. Mutațiile restrânse și localizate în zone lipsite de importanță rămân fără consecințe în timp ce mutațiile ample produc forme severe ale bolii. Până în prezent s-au identificat 44 tipuri de mutații, dintre care 16 sunt punctiforme și creează prematur un stop codon. Policistina 1 este o proteină formată din 4 302 aminoacizi, cu rol important în relația dintre epiteliul și matricea tubulară, asigurând recunoașterea și adeziunea celulelor la structurile interstițiale.

Gena *BPCAD 2* este situată pe brațul lung al cromozomului 4, conține 680 kb și codifică *policistina 2*. Policistina 2 este formată din 968 aminoacizi, dintre care 25% sunt identici și 50% similari *policistinei 1*. Policistina 1 și 2 formează o cale comună de transmitere a semnalelor transmembranare celulare, *policistina 2* fiind o parte din familia canalelor de Ca.

Policistina 2 stabilizează policistina 1. În absența policistinei 2 degradarea policistinei 1 se face rapid.

Gena Tg737 codifică cele 10 copii ale tetratricopeptidului implicat în interacțiunile proteină-proteină, dintre care cei mai probabili parteneri sunt PC1, alfa-catenina, p120 catenina, Snx1 și HNF4.

Policistina 1 și 2 și Tg737 formează împreună o structură membranară macromoleculară complexă cu rol de reglare și semnalizare celulară.

Identificarea unor noi pedigree-uri, diferite de BPCAD 1 sau 2, sugerează existența și a altor mutații genetice. BPCAD poate fi determinată de noi mutații, inexistente la părinți, fapt demonstrat de absența bolii la ascendenți și de transmiterea acesteia la descendenți.

Anatomie patologică. Rinichii sunt mari și neregulați. Greutatea lor crește de la 150 g normal la 2 600-4000 g în BPRAD. Chistele, localizate oriunde de-a lungul nefronului în medulară și corticală, au dimensiuni cuprinse între 0,1-10 cm. Aspectul este cilindric, fusiform sau sferic, realizând tipul Potter 3 de chist. Peretele este format dintr-un singur strat de celule epiteliale nediferențiate. Lichidul este limpede. În unele situații lichidul este sanguinolent și cu cheaguri (hemoragie intrachistică) sau purulent (infecție). Presiunea medie în chiste este de 6-8 (0,5-30) mmHg.

BPCAD are caracter sistemic. Principalele determinări extrarenale sunt: ficatul, splina, pancreasul, tiroida, ovarele, epididimul, glandele seminale și endometrul.

Patogenie. *Chistogeneza* este un proces complex, multistadial. Inițial la nivelul tubilor apar mici diverticuli care ulterior cresc, se desprind și se izolează formând chiste. Cu timpul fluidul tubular secheștră în chiste este înlocuit de secreția epitelială, fapt confirmat de refacerea lichidului după drenarea chistului.

Apariția diverticulilor și formarea chistelor este rezultatul relației defectuase dintre celulele epiteliale oprite din diferențiere și matricea tubulară. Celulele nediferențiate proliferază rapid, au citoscheletul și polarizarea celulară afectate. Aceste modificări și alterarea matricei tubulare reduc coeziunea celulelor la matrice și favorizează desprinderea epiteliului nediferențiat de restul tubului cu formarea diverticulilor. În determinismul chistogenezei elementul determinant îl reprezintă oprirea diferențierii cu menținerea proliferării celulare. Oprirea diferențierii conservă fenotipul și capacitatea secretorie a celulelor epiteliale, iar continuarea diferențierii conduce la pierderea fenotipului și a capacității secretorii cu transformarea chistului într-o tumoră solidă.

O singură mutație genetică oprește diferențierea celulară prin afectarea în cascadă a factorilor transcripționali de control al expresiei genelor implicate în diferențierea celulară: *c-myc*, *c-fos*, *c-jun* etc. În BPCAD 1 mutația interesează gena *policistinei 1* de pe brațul scurt al cromozomului 16, în timp ce în BPCAD 2 este afectată gena *policistinei 2* de pe brațul lung al cromozomului 4. Secundar acestor modificări scade expresia facto-

rilor de control transcripțional HNF-1 alfa și beta și HNF-4 (*hepatocyte nuclear factor*) și implicit diminuează activitatea genelor aflate sub control. Reducerea expresiei HNF-1 și HNF-4 este determinată de creșterea expresiei genelor *c-fos* și *c-jun* care direct, ca factor transcripțional AP-1 sau indirect, prin intermediul receptorului glucocorticosteroizilor, afectează expresia factorilor HNF.

Policistina asigură coeziunea celulelor epiteliale la matricea tubulară. Anomaliile policistinei din BPCAD reduce coeziunea celulară. În condițiile blocării diferențierii cu menținerea proliferării, reducerea coeziunii celulare induce formarea devreme și rapidă a chistelor. În cazul dediferențierii parțiale, chistele apar mai târziu și încet. Indiferent de calea de formare, celulele epiteliale își continuă proliferarea, morfogeneza aberantă și secreția de lichid. Analiza lichidului din chiste arată că secreția epitelială este rezultatul migrării Cl intracelular în cavitatea chistică datorită creșterii concentrației Cl intracelular. Concentrația Cl intracelular crește secundar anomaliilor policistinei 1 și 2 care afectează conductanța membranară.

Caracterul clinic heterogen al BPCAD este rezultatul instabilității și diversității expresiei fenotipice a genelor policistinei 1 și 2. Diverși factori intrinseci și de mediu destabilizează inegal genele BPCAD. Totodată expresia fenotipică a genelor BPCAD este deosebit de variabilă generând tablouri clinice polimorfe, chiar și în cadrul aceleiași familii.

Tablou clinic. BPCAD are caracter sistemic, rinichiul fiind principalul organ afectat. Aspectul clinic este polimorf, modalitățile debutului și evoluția fiind variabile.

Rinichiul este afectat în toate cazurile. Durerea lombară este principalul simptom. Cauzele durerii sunt: distensia rinichilor, hemoragia intrachistică sau perirenală, litiaza, infecțiile. Distensia renală provoacă dureri lombare sau în flancuri, fixe, cu intensitate variabilă în funcție de numărul, mărimea și sediul chistelor. Decompresia chistelor amendează durerea. Hemoragia intrachistică produce dureri acute, intense, unilaterale, febră și hematurie. Hemoragia perirenală generează dureri severe și reacție peritoneală sau lombară unilaterală cu pierderea mobilității rinichiului afectat. Litiaza provoacă dureri colicative și hematurie. Calculii, prezenți în 25-35% din cazuri, au origine urică sau oxalică, apariția lor fiind favorizată de stază, infecții și tulburări metabolice.

HTA este o complicație precoce și frecventă. HTA precede IRC în 50-75% din cazuri. După apariția IRC frecvența HTA crește paralel cu vârsta și gradul IRC (75-87% dintre cazuri au HTA). HTA din BPCAD este severă, are caracter progresiv și nu scade în timpul nopții (nondipper). În BPCAD HTA este un important factor de morbiditate și mortalitate, fiind implicată în hipertrofia cardiacă și în modificările vasculare cerebrale și coronariene. Importanța HTA în progresiunea leziunilor renale este controversată. Controlul terapeutic al HTA nu previne pe termen scurt agravarea IRC. HTA primară asociată BPCAD accelerează apariția și evoluția IRC, prognosticul BPCAD asociată cu HTA primară fiind mai sever. Coparticiparea genei

(-lor) implicate în patogeneza HTA primare alături de genele BPCAD agravează evoluția și prognosticul IRC.

Cauzele HTA în BPCAD sunt complexe. După unii autori HTA este hiperreninemică, secundară ischemiei provocată de compresia parenchimului renal de către chiste. Există un paralelism între progresiunea leziunilor renale, reninemie și nivelul HTA. După alți autori HTA este rezultatul retenției de sodiu. În BPCAD nivelul activității sistemului renină-angiotensină este ridicat în raport cu valorile crescute ale sodiului și tensiunii arteriale. Reglarea la un nivel ridicat al sistemului renină-angiotensină reprezintă principala cauză a HTA. Vasoconstricția renală indusă de angiotensina II este probată de creșterea fluxului renal după administrarea inhibitorilor angiotensinconvertazei și de hipertrofia aparatului juxtaglomerular. Un rol important în patogeneza HTA îl joacă și endotelina.

Hematuria, microscopică sau macroscopică, este prezentă în majoritatea cazurilor. Cauzele hematuriei macroscopice sunt: efracția chistică, hemoragia intrachistică, infecția și litiaza.

Proteinuria este frecvent întâlnită (20-40%), redusă cantitativ (<1 g/zi) și are caracter tubular.

Litiaza renală este prezentă în 10-20% din cazuri.

Insuficiența renală. O lungă perioadă de timp funcția renală este normală. După vârsta de 40 de ani apare insuficiența renală, care în 10 ani progresează spre uremie, astfel încât 60% dintre bolnavi devin uremici în jurul vârstei de 50 de ani. Insuficiența renală apare mai devreme în BPCAD 1 și la bărbați, vârsta medie la debutul uremiei fiind 52,5 ani în cazul bărbaților și 58,1 ani în cazul femeilor. Rata scăderii funcției renale nu diferă semnificativ între pacienții cu ambii rinichi și pacienții uninefrectomiști. Caracterul heterogen al debutului și evoluției IRC sugerează coparticiparea factorilor genetici și nongenetici într-o proporție variabilă fiecărui caz.

Determinări extrarenale. *Ficatul*. Afectarea hepatică este principala determinare extrarenală. Chistele hepatice sunt mai frecvente la femei, multipare, vârstnici și cu IRC. Chistele hepatice succed chistelor renale, au origine tubulară, sunt căptușite cu epiteliu biliar, nu afectează parenchimul hepatic și nu au consecințe funcționale semnificative și generează rareori complicații.

Principalele complicații ale chistelor hepatice sunt infecțiile, compresia căilor biliare sau a venei porte, colangiocarcinomul. Infecția este cea mai frecventă complicație și se manifestă prin febră, frison, durere, leucocitoză și creșterea ALT. Germenii incriminați sunt enterobacteriacee gram negative.

Alte determinări digestive în cadrul BPCAD sunt: *chistele pancreatice* (7%) și *splenice* (< 5%), *diverticuloza colonică* (80%) și *hernia hiatală*.

Afectarea cardiacă. Prolapsul valvei mitrale este întâlnit în 26-30% din cazuri, iar a valvei tricuspide de 6%. Aneurismul aortic este semnalat în 10-15% din cazuri.

Anevrismele intracraniene. Prevalența anevrismelor intracraniene determinată CT sau RM este de 10% în BPCAD 1 față de 1,2% în populația martor și de 26% pentru BPCAD cu istoric familial pozitiv pentru anevrisme intracraniene. Riscul ruperii anevrismelor crește în cazul anevrismelor saculare, localizate în poligonul lui Willis, la nivelul arterei cerebrale medii și a comunicantei anterioare, la subiecții cu istoric familial pozitiv, în a patra și a cincea decadă de viață. Anevrismele craniene rupte produc 12% din totalul deceselor, dintre care 6% prin hemoragii subarahnoidiene. Rolul HTA în patogeniza anevrismelor intracraniene este redus, prevalența HTA la bonavii cu BPCAD și anevrisme intracraniene fiind mai mică față de cazurile care nu au anevrisme.

Policitemia este o complicație rară, determinată de creșterea producției de eritropoetină la nivelul celulelor interstițiale.

Modificări biologice. Policitemia este semnalată în 5% din cazuri. Leucocitoza exprimă prezența infecției la nivelul chistelor sau urinară. Ureea, cretinina și acidul uric sunt crescute atunci când chistele sunt mari și bilaterale. În sedimentul urinar se găsesc hematii, leucocite, cilindri hialini și granuloși, corpi lipidici cu dublă refracție la examenul în lumină polarizată. Proteinuria este de tip tubular, sub 1 g/zi. Uroculturile sunt pozitive. Densitatea urinară este scăzută, sub 1 010. În stadiile tardive capacitatea de acidifiere a urinei scade, iar pierderile urinare de Na cresc datorită insuficienței tubulare.

Explorări imagistice. *Ecografia* este principala metodă de depistare, diagnostic și supraveghere. Dimensiunile rinichilor sunt mari, conturul este neregulat, iar în interiorul rinichilor se observă cel puțin două chiste în fiecare rinichi. Chistele au aspectul unor formațiuni transsonice rotunde sau ovalare, bine delimitate, omogene. Prezența unor neomogenități sau depozite în interiorul chistelor sugerează hemoragia sau suprainfecția chistelor. Depistarea unei formațiuni hiperecogene care asociază con de umbră posterior sugerează litiaza. *Urografia intravenoasă* este rezervată cazurilor cu nivelul cretininei <3 mg%. Rinichii au dimensiuni mari, aparat pielocaliceal distorsionat, stază la nivelul unor calice comprimate, eliminarea agentului iodat întârziată în cazul chistelor mari compresive. *Computerul tomograf* evidențiază față de ecografie detalii suplimentare privind arhitectura rinichiului, utile în cazurile controversate.

Diagnostic pozitiv. BPCAD este depistată în cadrul screening-ului familiei bolnavilor cu BPCAD sau pentru precizarea cauzei durerilor lombare, hematuriei sau a HTA. Diagnosticul se bazează pe date clinice (anchetă genetică) și imagistice (ecografie sau CT). Prezența a cel puțin două chiste într-un rinichi și a unui chist în rinichiul opus la pacienții cu istoric familial pozitiv de BPCAD are o sensibilitate diagnostică de 88,5% pentru subiecții sub 30 de ani și de 100% pentru subiecții peste 30 de ani.

Pentru subiecții tineri este necesar screening-ul cancerului renal cu ajutorul examenului ecografic efectuat periodic la fiecare 2-3 ani.

Diagnosticul diferențial se face cu alte boli renale chistice. *Chistele renale esențiale* sunt unice sau multiple, rinichii au dimensiuni normale sau reduse, lipsește istoricul familial pozitiv de BPCAD, HTA sau IRC. *Scleroza tuberoasă Bourneville* (facomatoza) este o boală chistică renală cu caracter ereditar autosomal dominant, fiind afectați un locus genetic pe cromozomii 9 și 16 (lângă gena BPCAD 1). Sunt prezente angiomiolipoame multiple renale bilaterale, hamartoame cutanate, osoase, pulmonare, cardiace, SNC, tumori periunghiale Koenen, moluscum pendulosum și HTA. *Boala von Hippel-Lindau* se caracterizează prin prezența de chiste renale, transmiterea bolii fiind autosomal dominantă. Este afectată gena p53 localizată pe brațul scurt al cromozomului 3. Sunt prezente hemangioblastoame cerebeloase și retiniene, chiste pancreatice, tumori renale, suprarenale și feocromocitom. *Tumora Gravitz* este rareori bilaterală, iar examenul ecografic relevă dezorganizarea parenchimului renal de către o masă solidă și neregulată, tromboza venei renale, adenopatii.

Tratament. Profilaxia bolii se face prin sfat genetic și în viitor prin manipulare genetică. Corectarea erorilor genetice cu vectori virali (adenovirusuri) este în viitor posibilă. Prevenirea creșterii chistelor și a apariției complicațiilor se bazează pe depistarea și tratarea precoce a bolii. Chistele asimptomatice sau care nu sunt evidențiate imagistic pot fi depistate antenatal prin analiza lincajului AND-ului. Prevenirea creșterii chistelor și a agravării leziunilor renale cu inhibitorii angiotensinconvertazei este controversată. Reducerea proteinelor din alimentație (0,8 g/kg corp) nu frânează progresiunea leziunilor renale.

Tratamentul simptomatic. Durerea acută necesită repaus la pat, sedative, analgezice și tratamentul obstrucției, infecției sau a hemoragiei intrachistice. Durerea cronică beneficiază de analgezice, antiinflamatorii nesteroidiene și în cazul chistelor voluminoase de decompresia laparoscopică a chistelor și în cazul durerilor refractare de nefrectomie laparoscopică. Hematuria este controlată prin repaus la pat, analgezice, transfuzii, iar în cazul hemoragiilor refractare prin embolizarea arterei renale sau nefrectomie. Infecțiile sunt tratate cu antibiotice, care penetrează peretele chistelor (cotrimoxazol, ciprofloxacina, clindamicina), drenaj laparoscopic și nefrectomie pentru cazurile refractare la tratament. Litiiza se tratează prin litotripsie sau chirurgie endoscopică sau percutană.

HTA este tratată de preferință cu inhibitorii enzimei de conversie (lisinopril, enalapril, ramipril) sau cu blocanții receptorilor de angiotensină (losartan, valsartan). Diureticele se administrează cu multă prudență, având în vedere pierderile urinare mari de sodiu. Dintre diuretice se preferă Furantrilul.

IRC avansată necesită tratament substitutiv renal. Hemodializa este preferată dializei peritoneale, mai ales în cazurile în care rinichii au dimensiuni importante. Transplantul renal se practică cu succes. BPRAD nu recade pe grea renală.

Prognostic. Prognosticul este mai defavorabil în BPCAD 1 față de BPCAD 2, la bărbați și la toți acei la care HTA are și un determinism ereditar.

Evoluție. Principalele cauze de deces sunt: insuficiența cardiacă, infecțiile și accidentele vasculare cerebrale. Vârsta medie a bolnavilor decedați este 59 de ani.

BOALA POLICHISTICĂ RENALĂ AUTOSOMAL RECESIVĂ

Boala polichistică renală autosomal recesivă (BPRAR) este o boală ereditară cu transmitere recesivă caracterizată prin chiste renale și fibroză hepatică. Se întâlnește preponderent la copii (*boală polichistică renală infantilă*). Prezența bolii la adulți frapează prin afectarea hepatică (*fibroza hepatică congenitală*).

Epidemiologie. BPCRAR este semnalată la 1/6 000-40 000 născuți vii. Părinții nu sunt afectați. Riscul apariției bolii la copii este de 1/4 dacă ambii părinți poartă gena BPCAR. Gena asociată BPCAR este localizată la nivelul cromozomului 6. Nu s-a constatat heterogenitate genetică, dar expresia fenotipică este diversă și probabil responsabilă de existența mai multor variante: *perinatală, neonatală, infantilă și juvenilă*. Forma perinatală este cea mai frecventă.

Etiologie. BPCRAR este provocată de o singură mutație genetică la nivelul cromozomului 6, expresia fenotipică variabilă explicând diversitatea clinică a bolii. Defectul nu este alelic.

Anatomie patologică. Rinichii sunt mari, fără a atinge dimensiunile rinichilor din BPRAD. Suprafața rinichilor este regulată, întrucât chistele sunt distribuite preponderent în zona medulară unde ating cele mai mari dimensiuni. Chistele provin din dilatațiile cilindrice ale tubilor colectorii, peste care se suprapun chiste mici, saculare provenite din tubii proximali, realizând în ansamblu tipul Potter 1. La nivelul ficatului este prezentă fibroză periportală, iar ductele biliare sunt dilatate.

Patogenie. Mecanismul patogenic este puțin cunoscut. Chistele sunt consecința opririi din evoluție a epiteliului tubular în timp ce fibroza hepatică este o reacție secundară. Degradarea funcției renale este rezultatul pierderii parenchimului renal funcțional. Hipertensiunea portală recunoaște drept cauză fibroza portală.

Tablou clinic. În forma perinatală, cea mai comună, supraviețuirea este limitată, majoritatea cazurilor decedând sub vârsta de un an, datorită leziunilor pulmonare și renale. Primele semne de distocie apar intra partum în săptămâna a 16-a de viață. Este prezent sindromul Potter: oligohidramnios, hipoplazie pulmonară etc. Insuficiența respiratorie domină scena clinică și reprezintă principala cauză de deces.

În forma infantilă nefromegalia și hepatomegalia sunt principalele modificări clinice, majoritatea cazurilor fiind depistate în cursul explorărilor

ecografice abdominale. Hepatomegalia are dimensiuni moderate, este neregulată, fermă, sensibilă. Splina este, în unele cazuri, mare. Sunt prezente semne de hipertensiune portală: circulație venoasă abdominală colaterală, hemoragie digestivă superioară (hematemeză, melenă), splenomegalie. La examenul endoscopic digestiv superior sunt vizualizate varice esofagiene. Hemoragia digestivă superioară este frecventă și reprezintă o cauză importantă de deces.

Rinichii sunt mari, palpabili și moderat sensibili. Hipertensiunea arterială este frecventă, severă și apare precoce. Edeemele sunt constant prezente. Modificările renale sunt secundare insuficienței tubulare. Capacitatea de concentrare a urinei scade provocând depleția volumului circulant și hiponatremie. Infecția chistelor este frecventă. Urografia excretorie arată retenția materialului radioopac cu excreția lui tardivă.

Examene biologice. Anemia este rezultatul hemoragiei digestive superioare. Leucocitoza cu neutrofilie sugerează prezența unei infecții urinare sau biliare. Ureea, creatinina și acidul uric sunt crescute datorită insuficienței renale. ALT crescut exprimă citoliza hepatică. Nivelul ridicat al fosfatazei alcaline, al gamaglutamiltranspeptidazei și a 5-nucleotidazei sugerează colestaza intrahepatică. Capacitatea de concentrare a urinei este scăzută.

Explorări imagistice. *Ecografia* demonstrează nefromegalie și prezența chistelor în număr și dimensiuni mai mici decât în BPRAD. *Ecografia digestivă* evidențiază hepatomegalie cu caracter neomogen, splenomegalie și semne de hipertensiune portală: dilatații venoase în hilul splinei, diametrul venei splenice și al venei porte crescut. *Urografia intra-venoasă* arată retenția materialului radioopac la nivelul medulei sub aspectul unor opacități lineare. *Computerul tomograf* confirmă prezența chistelor și vizualizează imagini structurale renale suplimentare necesare diagnosticului diferențial cu alte boli renale chistice: BPRAD, rinichiul spongios etc.

Puncția-biopsie hepatică evidențiază fibroza portală, septurile fibroase în punte sau care încercuiesc lobulul hepatic. Unele ducte biliare sunt dilatate și apar chistice.

Diagnosticul pozitiv se bazează pe ancheta genetică, examenul ecografic al rinichilor (prezența chistelor) și puncția biopsie hepatică (fibroză portală și dilatație chistică a ductelor biliare). Examenul antenatal efectuat cu ajutorul lincajului genetic asigură un diagnostic sigur și precoce.

Diagnosticul diferențial se face cu alte boli renale chistice: chistele renale simple, BPRAD, scleroza tuberoasă, rinichiul spongios etc. Pentru forma infantilă în care hepatomegalia ocupă un loc important diagnosticul diferențial se face cu boala Caroli, fibroza hepatică congenitală, boala Wilson etc.

Tratament. Nu există un tratament specific. Hipertensiunea arterială trebuie tratată agresiv cu inhibitori ai enzimei de conversie (fosinopril, lisinopril, ramipril) sau blocați ai receptorilor de angiotensină (losartan, valsartan). Pentru infecția chistelor se administrează antibiotice care penetrează chistele: ciprofloxacina, norfloxacina, cotrimoxazol, cloramfenicol. Cazurile

cu insuficiență renală cronică în stadiul uremic necesită terapie substitutivă renală, hemodializa fiind preferată dializei peritoneale. Transplantul renal și hepatic este recomandat cazurilor cu insuficiență renală cronică și chiste infectate refractare la tratamentul cu antibiotice sau cazurilor cu hipertensiune portală și hemoragie digestivă superioară.

Prognostic. Prognosticul este variabil în funcție de forma clinică. Forma neonatală are un prognostic grav, majoritatea cazurilor decedând la puțină vreme de la depistare. Forma infantilă este creditată cu un prognostic grav, majoritatea deceselor producându-se în primii ani de la descoperirea bolii.

RINICHIUL SPONGIOS MEDULAR

Rinichiul spongios medular (RSM) este o boală chistică medulară bilaterală determinată de anomalii de dezvoltare a tubilor colectorii. Prevalența bolii este de 1/5000-20 000 cazuri, ambele sexe fiind egal afectate. Factorul ereditar este rareori implicat. RSM coexistă în 25% din cazuri cu hemihipertrofia corpului.

Etiologia este necunoscută. Factorul ereditar, infecțios și obstructiv a fost invocat în patogeneza bolii. Infecțiile și litiaza joacă mai probabil rolul unor complicații.

Anatomie patologică. Inițial aspectul exterior al rinichilor este normal. Ulterior dimensiunile rinichilor cresc, iar suprafața devine neregulată datorită chistelor. Anomalia afectează exclusiv tubii colectorii. Chistele sunt localizate în medulară, cu dimensiuni variabile sub 1 cm. Ductele papilare sunt dilatate iar la nivelul piramidelor medulare apar chiste. Lichidul din chiste are aspectul jeluului clar, în care se găsește un material brun închis și microcalculi. Chistele sunt tapetate de un epiteliu multistratificat tranzițional, columnar sau scuamos. În interstițiu este prezentă fibroză și depuneri de calciu și oxalați, favorizate de hiper calciurie și creșterea pH-ului urinar. Depunerile de apatită de calciu erodează țesuturile adiacente și pătrund în lumenul tubilor sau în calice formând calculii.

Tablou clinic. Boala debutează clinic după vârsta de 30 de ani. Colica renală litiazică este principala manifestare clinică a bolii. Litiaza renală este mai frecventă la femei, fiind semnalată în 50% din cazuri. Calculii sunt formați din calciu fosfat, oxalat fosfat sau magneziu amoniu fosfat. Principalii factori care contribuie la formarea calculilor sunt: staza urinară în ductele dilatate, hiper calciuria și pH-ul ridicat al urinei. Acidoza tubulară distală (tip 1) favorizează apariția litiazei datorită creșterii pH-ului urinar. Infecțiile urinare sunt frecvente.

Explorări imagistice. *Ecografia* evidențiază rinichi cu dimensiuni normale, neomogeni, cu zone hiperecogene și con de umbră posterior datorită calcificărilor interstițiale și litiazei urinare. *Urografia* arată pe clișeele tardive imagini difuze la nivelul papilelor. Ulterior imaginile capătă aspect li-

near radiaar. Datorită chistelor la nivelul medulei sunt prezente imagini opace. Vârful papilelor prezintă neregularități și eroziuni datorită nefrocalci-nozei.

Tratament. Sunt corectate dezechilibrele electrolitice și acidobazice determinate de insuficiența tubulară. Acidoza este tratată cu bicarbonat de sodiu. Hipokalemia este corectată cu clorură de potasiu. Hiper calciuria este combătută în vederea prevenirii litiazei sau a recidivelor litiazice. Infecțiile urinare sunt tratate cu chinolone (ciprofloxacina, ofloxacina) sau cotrimoxazol.

Prognostic. Evoluția este favorabilă. Riscul insuficienței renale este redus.

BIBLIOGRAFIE SELECTIVĂ

- GRANTHAM J. J., NAIR V., WINKKLHOFER F. - Cystic diseases of the kidney, in: "The Kidney", sixth edition, edited by Brenner B. M., 2000, W. B. Saunders Co. 1 699-1 730.
- VAN DIJK M. A., CHANG P. C., PETERS D. J. M. - Intracranial aneurysms in polycystic kidney disease linked to chromosome 4. *J. Am. Soc. Nephrol.*, 1995, 6, 1 670-1 673.
- ZEIER M. - Genesis and significance of hypertension in autosomal dominant polycystic kidney disease. *Nephron*, 1994, 68, 155-158.

CAPITOLUL XVII

INSUFICIENȚA RENALĂ ACUTĂ

Prof. Dr. ION I. COSTICĂ, Dr. DORIN DRAGOȘ, Dr. ADINA POPESCU

Definiție. Incidență. Clasificare	492
Definiție	492
Incidență	493
Clasificare	493
Etiologie	494
Fiziopatologia IRA	496
I. IRA de cauză prerenală	497
Rolul hipotensiunii arteriale	497
Rolul inhibitorilor enzimei de conversie.....	497
Rolul inhibitorilor sintezei de prostaglandine.....	498
Semnificația modificărilor biochimice urinare	498
II. IRA de cauză renală	499
Semnificația și importanța necrozei tubulare acute	499
Fiziopatologia modificărilor diurezei în IRA de cauză renală	500
Oligoanuria	500
Poliuria	502
Fiziopatologia leziunilor ischemice în IRA de cauză renală....	502
Fiziopatologia leziunilor toxice..	504
Situații clinice care realizează condiții de producere a NTA	504
III. IRA de cauză postrenală	508
Clinica insuficienței renale acute	508
Diagnosticul insuficienței renale acute.....	508
Monitorizarea statusului lichidian.....	509
Modificările posturale ale TA	509
Stabilirea caracterului acut sau cronic al retenției azotate	510
Stabilirea existenței unei obstrucții urinare.....	510
Decelarea unor cauze inflamatorii de IRA	511
Recunoașterea unei cauze vasculare de IRA	511
Diagnosticul necrozei tubulare acute	512
Clinica necrozei tubulare acute	512
Faza preanurică.....	513
Faza anurică.....	513
Faza poliurică.....	513
Faza de recuperare funcțională	513
Alte modificări biomorale..	514
Indicațiile puncției-biopsie renale în NTA	516
Morfopatologia NTA	517
Macroscopic	517
Microscopic	517
Recuperarea, regenerarea și repararea după injuria ischemică.....	518
Complicațiile IRA	518
Modificările echilibrului fluidic și tulburările electrolitice	518
Cardiovasculare	519
Infecțiile pulmonare.....	519
Digestive.....	519
Neurologice.....	520
Hematologice.....	520
Cutanate.....	520
Manifestări generale.....	520
Tratamentul IRA.....	520

Tratamentul azotemiei prerenale...	521	Avortul septic.....	536
Tratarea depleției volemice	521	Preeclampsia.....	537
Alte măsuri terapeutice care vizează ameliorarea funcției renale.....	521	Sindromul HELLP.....	537
Necesarul de lichide și electroliți	522	Steatoza hepatică acută....	537
Tratamentul azotemiei renale intrinseci.....	523	Hemoragia uterină.....	537
Prevenirea NTA.....	523	Microangiopatia trombotică.....	537
Menținerea unui volum intravasculat optim.....	523	IRA în afecțiunile pulmonare	537
Evitarea expunerii la nefrotoxice.....	523	IRA în afecțiunile hepatice....	538
Tratamentul medical al NTA..	524	IRA prerenală.....	538
Terapia specifică.....	524	IRA de tip renal.....	538
Tratamentul complicațiilor	525	Sindromul hepato-renal....	538
Nutriția bolnavilor cu IRA.....	528	IRA după chirurgia cardiovasculară.....	539
Particularitățile tratamentului IRA la vârstnici.....	529	IRA postchirurgicală.....	540
Tratamentul prin mijloace de epurare extrarenală în IRA.....	529	IRA după transplantul renal...	540
Indicațiile generale ale epurării extrarenale în IRA...	530	IRA din glomerulonefrite și vasculite.....	540
Hemodializa	530	IRA din sindromul nefrotic....	541
Dializa peritoneală.....	531	IRA din nefritele interstițiale acute.....	541
Hemofiltrarea.....	531	NIA indusă de medicamente.....	542
Hemodiafiltrarea.....	532	NIA asociată infecțiilor....	542
Hemoperfuzia.....	532	Alte stări patologice care pot determina IRA.....	542
Prognosticul IRA.....	532	Rabdomioliza.....	542
Forme speciale de IRA.....	534	Intoxicația cu ciuperci.....	543
IRA la vârstnici.....	534	Arsurile.....	543
Cauzele prerenale.....	534	Efortul fizic în mediul cald	543
Cauzele renale.....	535	Hipotermia.....	543
Cauzele postrenale.....	535	Mucormicoza.....	543
IRA din nefropatia ischemică	536	Lepra.....	543
IRA la bolnavii neoplazici.....	536	Kala-azar.....	544
IRA asociată gravidității.....	536	Febra tifoidă.....	544
		Necroza corticală acută....	544
		Bibliografie selectivă.....	545

DEFINIȚIE. INCIDENȚĂ. CLASIFICARE

Definiție: Insuficiența renală acută (IRA) este un sindrom acut de pierdere rapidă, parțială sau totală și potențial reversibilă, a funcțiilor renale, survenind tipic pe un parenchim renal sănătos și rareori pe o nefropatie veche, cu etiologie multiplă și ca substrat morfologic diferit. Se caracterizează clinic prin oligurie, anurie sau diureză conservată, funcțional prin scăderea sub 10 ml/min a filtratului glomerular și paraclinic prin creșterea produșilor de retenție azotată și tulburări ale echilibrului hidro-electrolitic și acido-bazic.

Incidența reală a IRA în populația generală este dificil de stabilit, fiind avansate cifre anuale medii de 40-70 de pacienți la 1 milion de locuitori. Unele studii arată că aproximativ 5% din pacienții spitalelor generale și 4-23 % dintre cei internați în secțiile de terapie intensivă au avut un episod de IRA, unul din trei necesitând tratament substitutiv.

IRA poate apărea la orice vârstă și are drept cea mai frecventă cauză hipoperfuzia renală (40-80% din bolnavi). Celelalte cauze ar interveni cu frecvență variabilă: toxice 9-33%, glomerulare 2-10%, interstițiale 3-14%, vasculare 2-5%, postrenale 3-5%. În unele studii 62% din IRA au etiologie multifactorială. Tratatamentul cu antiinflamatoare nesteroidiene, depleția volemică, hipoalbuminemia și insuficiența renală cronică pot duce la IRA prerenală, mai ales la vârstnici, iar inhibitorii enzimei de conversie (IEC) pot fi cauză de IRA prerenală la bolnavi cu stenoză bilaterală de arteră renală. În unitățile de terapie intensivă IRA este frecvent asociată cu intervenții chirurgicale, traumatisme sau afecțiuni medicale severe (septicemie, pancreatită acută etc.).

IRA prerenală prelungită duce la necroză tubulară acută (NTA), la fel ca și șocul septic sau nefrottoxicele. În afara NTA, substratul morfopatologic al IRA mai include glomerulonefrite, nefrite tubulo-interstițiale și raddomioliză.

Până în 1975 numeroase studii arătau că 60% din cazurile de IRA apăreau după traumatisme și intervenții chirurgicale, 30% în afecțiuni medicale și 10% drept complicații ale sarcinii. Din anii 1990 au apărut și alte cauze principale: nefrototoxicitatea medicamentelor, intoxicațiile (ciuperci, substanțe chimice, metale grele), infecția cu hantavirusuri, terapia fibrinolitica cu streptokinază, intoxicația cu chinină și cocaină, infecția cu HIV, leptospiroza, inhalatia de micotoxine. În Africa și India predomină IRA determinată de boli diareice în special la copii, febră tifoidă, malarie, nefrottoxice vegetale, toate asociate cu malnutriție și igienă deficitară.

Studii multicentrice arată că frecvența IRA este mai mare la pacienții de peste 70 de ani, având la această vârstă ca factori de risc asocierea leziunilor de ateroscleroză, diabetul zaharat, hipertensiunea arterială, insuficiența cardiacă, consumul de nefrottoxice, prevalența mare a uropatiei obstructive, neoplasmelor genitale, folosirea inhibitorilor enzimei de conversie.

Există trei criterii de **clasificare** a IRA:

- *etiologic* - cauza IRA poate să fie:
 - funcțională - determinată de hipoperfuzia renală;
 - excretorie - cauză obstructivă;
 - toxică;
 - obstetricală, postoperatorie, posttraumatică, având ca substrat rinichiul de șoc;
 - necroza corticală bilaterală și coagulopatia de consum - ocluzia trombotică a vaselor;

- glomerulonefrite acute grave;
- leziuni ale vaselor renale;
- *morfopatologic*:
 - funcțională, determinată de scăderea perfuziei renale, fără leziuni organice, complet reversibilă dacă factorii declanșatori sunt corecți în timp util; în caz contrar poate evolua spre IRA organică;
 - organică, având la bază leziuni organice, cea mai frecventă fiind o nefrită tubulo-interstițială acută de cauză ischemică sau toxică (necroza tubulară acută);
 - supraadăugată, este IRA survenită la pacienții cu leziuni renale preexistente;
- *etiopatogenic* - este criteriul cel mai complet:
 - prerenală (funcțională);
 - renală (intrinsecă, organică);
 - postrenală (mecanică, obstructivă).

ETIOLOGIE

O funcție excretorie renală normală presupune integritatea morfo-funcțională a trei elemente: 1) aport de sânge la nivelul glomerulului, adecvat din punct de vedere al volumului și al presiunii; 2) rinichiul cu toate structurile lui interne (glomeruli, tubi, interstițiu, vase); 3) sistemul de excreție (esențială este permeabilitatea). În funcție de nivelul la care acționează factorul cauzal, există, în linii mari, trei tipuri principale de IRA: 1) *prerenală* (în amonte față de rinichi - este afectată perfuzia renală sau glomerulară); 2) *renală* (la nivelul rinichiului) și 3) *postrenală* (în aval față de rinichi - la nivelul tractului de excreție).

În IRA *prerenală* factorul cauzal acționează prin reducerea volumului și/sau a presiunii sângelui care perfuzează rinichii. Circumstanțele etiopatogenice principale ale IRA prerenale sunt reprezentate de folosirea antihipertensivelor, emboliile pulmonare și periferice, stările de șoc (cardiogen; infecțios; anafilactic; hemoragic), pierderile hidro-electrolitice (gastrointestinale, urinare etc.), redistribuția volemică (ileus, peritonite, pancreatite, arsuri, degerături, hiposerinemii) (tabelul I).

TABELUL I

IRA prerenală : circumstanțe etiopatogenice

-
- 1) Unele antihipertensive
 - 2) Emboliile pulmonare și periferice
 - 3) șoc:
 - cardiogen (infarct miocardic, tamponadă pericardică, insuficiență cardiacă severă, chirurgie cardiacă, tahiaritmii etc.);
 - infecțios (avort septic, peritonite, septicemii);
 - anafilactic;
 - hemoragic (traumatisme, hemoragii, operații);

TABELUL I (continuare)

-
- 4) Pierderile hidro-electrolitice:
- gastrointestinale (vărsături, diaree, fistule biliare sau pancreatice, ileostomie);
 - cutanate (arsuri, transpirații, dermite acute severe exsudative sau buloase);
 - urinare (diabet decompensat, nefrite cu pierderi de sare, diuretice, insuficiență cortico-suprarenală);
- 5) Redistribuția volemică:
- ileus, peritonite, pancreatite,
 - arsuri, degerături, dermite acute severe generalizate, psoriazis acut generalizat sever,
 - hipoalbuminemie.
-

În IRA de cauză renală, una sau mai multe dintre structurile componente ale parenchimului renal este sau sunt afectate prin leziuni morfologice, organice. Deoarece toate cele patru componente (tubi, glomeruli, interstițiu, vase) sunt absolut necesare pentru buna desfășurare a procesului de formare a urinei, afectarea oricăreia dintre ele poate genera IRA (tabelul II).

TABELUL II

IRA renală: circumstanțe etiopatogenice

-
- 1) *Necroza tubulară acută* (NTA) are cauze ischemice (majoritatea cauzelor care produc IRA prerenală) și toxice, endogene și exogene:
- Endogene:
 - (1) pigmenți heminici:
 - (a) hemoliză (transfuzii de sânge incompatibil, hemoglobinurii paroxistice, infecții cu *Clostridium perfringens*, toxice vegetale - ciuperci, favism, veninuri - șerpi, păianjeni),
 - (b) mioliză (sindrom de strivire, electrocutări, degerături extensive, mioglobinurie paroxistică, comă prelungită);
 - (2) necunoscute: hepatopatii, pancreatită acută, peritonită, ileus, enteropatii, sarcină;
 - Exogene (etilen glicol, sulfat de cupru, metoxifluran, tetraclorură de carbon, săruri de Hg, Pb, Cd, amfotericină B, cefalotin, gentamicină, penicilină, rifampicină etc.).
- 2) *Nefritele interstițiale acute*
- infecțioase (pielonefrite acute);
 - imunoalergice (medicamente, infecții sistemice);
 - metabolice (hipercalcemie, hiperuricemie, hiperoxalurie, hipokaliemie);
 - altele: necroză papilară (nefropatia analgezică, DZ, drepanocitoza).
- 3) *Glomerulonefritele*
- 4) *Leziunile vasculare*
- inflamatorii și/sau necrotice (poliarterita nodoasă, LES, granulomatoza Wegener, purpura Henoch-Schönlein, HTA malignă, rejet transplant);
 - ocluzia vaselor mari (tromboembolică, ateromatoasă, traumatisme, anevrism disecant al aortei, invazie tumorală, sclerodermie);
 - tromboza vaselor mici: CID, PTT, SHU, IRA postpartum;
 - tromboza bilaterală a venelor renale.
-

În IRA *postrenală*, afectarea acută a procesului de excreție se realizează în etapa ulterioară formării urinei, fiind blocată, la un nivel sau altul, evacuarea în exterior a acesteia. Locul obstrucției poate fi foarte înalt (chiar la nivelul rinichiului, prin blocarea extensivă a tubilor prin diverse substanțe

care precipită datorită concentrației și condițiilor fizico-chimice) sau mai jos (la nivelul bazinetului, ureterelor, vezicii sau chiar uretrei), obstrucția putând fi intrinsecă (intraluminală - lumenul tractului urinar este compromis fie de un obstacol, fie de un proces de stricturare prin fibroză, inflamație etc.) sau extrinsecă (compresie din exterior prin diverse formațiuni înlocuitoare de spațiu sau strangulare prin procese de fibroză) (tabelul III).

TABELUL III

IRA postrenală: circumstanțe etiopatogenice

-
- 1) *Obstrucții intrarenale*
 - cristale: acid uric, oxalați, xantine
 - paraproteine: mielomul multiplu
 - 2) *Obstrucții urinare postrenale*
 - intrinseci
 - (1) obstacol intraluminal
 - (a) litiaza renală
 - (b) necroza papilară
 - (c) fragmente de papilă necrozată, cheaguri de sânge, puroi
 - (d) tumori în tractul urinar: vezicale, prostatice
 - (e) valvă uretrală posterioară
 - (2) stricturarea lumenului prin inflamație și fibroză
 - (a) infecții: tuberculoză renală
 - (b) stricturi uretrale
 - extrinseci
 - (1) formațiuni compresive sau infiltrative
 - (a) tumori primare: ale organelor de vecinătate, retroperitoneale
 - (b) secundare (metastatice)
 - (2) procese retractile
 - (a) fibroză retroperitoneală.
-

FIZIOPATOLOGIA IRA

În condiții normale rinichiul primește o cantitate de sânge care întrece cu mult necesarul nutritiv, ceea ce teoretic ar trebui să ofere protecție în cazul unei alterări hemodinamice. În realitate rinichii hiperirigați sunt mult mai vulnerabili comparativ cu alte organe față de alterările hemodinamice datorită dispunerii „în contracurent” a circulației arteriale și venoase la nivelul medularei și apariției unui fenomen de șunt arterio-venos (O₂ trecând direct din sângele arterial în cel venos), care nu permite oxigenarea teritoriilor din aval, astfel încât chiar și în condiții normale anumite zone din rinichi se află într-o stare de hipoxie permanentă. O altă explicație a vulnerabilității medularei renale ține de vasoconstricția renală intensă din timpul stărilor de șoc, care determină reducerea severă a fluxului sanguin renal. Dacă alterarea hemodinamică este de scurtă durată, se produce o recuperare rapidă a funcției renale, dar dacă este prelungită și severă, cu apariția unor modificări structurale ale celulelor tubulare, restabilirea funcției renale se poate realiza doar după regenerarea celulelor tubulare, proces ce poate dura zile sau săptămâni.

IRA poate apărea după orice episod de alterare hemodinamică semnificativă. Frecvent intervin mai mulți factori, cei mai semnificativi fiind hipotensiunea arterială, deshidratarea, apariția unor cantități masive de pigmenți în urină (hemoglobină, mioglobină), administrarea de aminoglicozide.

I. IRA DE CAUZĂ PRERENALĂ

Rolul hipotensiunii arteriale. IRA de tip prerenal se datorează unei perfuzii renale deficitare; în acest caz funcția renală se restabilește odată cu ameliorarea perfuziei renale. Dată fiind complexitatea sistemelor care concurează la reglarea perfuziei renale, producerea IRA prerenale nu depinde doar de scăderea absolută a valorilor TA, chiar dacă este aproape inevitabilă la valori sub 60-70 mmHg. Ea se produce frecvent și la scăderi mai puțin importante, îndeosebi când există o insuficiență cronică a perfuziei periferice (boli cardiace, diuretice). Fenomenul de autoreglare renală menține relativ constante fluxul sanguin renal și filtrarea glomerulară chiar în condițiile în care presiunea de perfuzie renală variază în limite largi, pragul inferior fiind de 60-70 mmHg. Scăderea tensiunii arteriale sistemice pune în mișcare sistemele de reglare care permit menținerea perfuziei organelor vitale (inimă, creier), în detrimentul celorlalte (inclusiv a rinichiului). Sistemele de reglare acționează asupra volumului intravascular în sensul redistribuirii (vasoconstricție adrenergică și angiotensinică în teritoriile considerate neesențiale) și refacerii acestuia (reținerea de apă prin ADH și sodiu prin aldosteron); la nivel renal, se produce redistribuirea fluxului sanguin din cortexul renal spre medulară și creșterea reabsorbției tubulare a sodiului, apei și ureei, urina modificându-se în sensul scăderii volumului și a concentrației sodiului și creșterii concentrației produșilor de excreție (ureea crește înaintea creatininei) și a osmolarității.

IRA prerenală este precedată de o fază compensată în care funcția de filtrare este relativ bine conservată și TA este menținută la valori acceptabile prin acțiunea sistemelor vasoconstrictoare, deși autoreglarea renală este perturbată. În aceste condiții orice reducere, chiar mică, a TA determină o scădere importantă a fracției de filtrare. Această scădere este și mai importantă atunci când sunt utilizate medicamente care interferă cu sistemele de autoreglare (inhibitorii enzimei de conversie - IEC - sau ai sintezei de prostaglandine), îndeosebi la pacienții cu o funcție renală anterior deficitară. Aceasta se datorează rolului prostaglandinelor și al angiotensinei la realizarea procesului de autoreglare: în condiții de hipoperfuzie renală, filtrarea glomerulară este menținută prin vasodilatația arteriolei aferente (prin prostaglandine vasodilatatoare și oxid nitric) simultan cu vasoconstricția celei eferente (în primul rând prin angiotensină II). Blocarea farmacologică a unuia dintre aceste mecanisme la pacienții cu perfuzie renală deficitară este urmată de scăderea presiunii de filtrare și a filtrării glomerulare.

Rolul inhibitorilor enzimei de conversie. Angiotensina II cu acțiune vasoconstrictoare predominantă la nivelul arteriolei eferente față de cea aferentă contribuie la menținerea filtrării glomerulare și la creșterea fracției

de filtrare, chiar și în condițiile unui debit cardiac mult scăzut. Orice nouă scădere suplimentară a presiunii de perfuzie la acești bolnavi poate compromite menținerea fracției de filtrare, deoarece tonusul arteriolei eferente este deja maximal crescut de către angiotensină. Această situație se întâlnește în stările patologice cu activarea cronică a sistemului renină-angiotensină (stenoză bilaterală de arteră renală sau unilaterală pe rinichi unic, dar și depleție volemică sau retenție hidrosalină), în care administrarea unui IEC poate fi urmată de reducerea severă a FG și apariția IRA.

Rolul inhibitorilor sintezei de prostaglandine. La menținerea fluxului sanguin necesar funcției glomerulare contribuie și acțiunea prostaglandinelor vasodilatatoare (mai ales PGI_2 și PGE_2). Orice inhibare a ciclooxigenazei și deci a producerii de prostaglandine determină reducerea fluxului sanguin renal și a FG, care devine semnificativă, capabilă să inducă o IRA prerenală, mai ales în condiții de scădere a volumului circulator eficient, prin pierdere sau prin redistribuire, fenomene frecvente în special la vârstnici. La pacienții cu suferință renală cronică se produce vasodilatarea adaptativă a arteriolei aferente pentru menținerea FG și în acest caz inhibarea sintezei de PG determină o reducere a FG. Inhibarea PG-sintetazei duce la acumularea de acid arahidonic care este deviat spre producția de substanțe vasoconstrictoare de tip prostanoid (PGF_2) sau leucotrienic. Efectele hemodinamice ale AINS sunt dependente de doză, se produc pentru toate medicamentele din această clasă, iar IRA indusă are o tendință mai pronunțată de progresie spre NTA decât cea indusă de IEC.

Semnificația modificărilor biochimice urinare. În IRA de tip prerenal compoziția urinei reflectă reacția unor tubi renali normali confrunțați cu un filtrat glomerular redus, reacție reprezentată de o reabsorbție intensă a sodiului, urmată de scăderea concentrației urinare a acestuia. Consecutiv este crescută și reabsorbția apei, ceea ce determină creșterea osmolarității urinare și a concentrației urinare a ureei și creatininei urinare. Clasic, aceste modificări diferențiază o IRA de tip prerenal de una de tip intrinsec renal, în care leziunile tubulare preexistente reduc capacitatea de reabsorbție a sodiului și de concentrare a urinei și determină scăderea osmolarității urinei, a concentrației urinare a ureei și creatininei și a raporturilor dintre concentrația urinară și cea plasmatică a acestor constante (tabelul IV).

TABELUL IV

Indicii biochimici urinari în IRA și NTA

Indici	IRA prerenală tipică	NTA tipică
Na urinar (mmol/l)	< 20	> 40
Osmolaritatea urinară (mosm/l)	> 500	< 350
Uree urinară/uree plasmatică	> 8	< 3
Creatinină urinară/creatinină plasmatică	> 40	< 20
Osmolaritate urinară/osmolaritate plasmatică	> 1,5	< 1,1
Fracție de excreție Na (%)	< 1	> 2
Indice de insuficiență renală	< 1	> 2

Indicii biochimici urinari utilizați pentru diferențierea IRA prerrenală de NTA *nu* au valoare clinică absolută, deoarece:

- se întâlnesc frecvent valori intermediare;
- valorile tipice nu determină prognosticul;
- utilizarea diureticelor face acești indici neinterpretabili;
- în sindromul hepatorenal în care IR este de tip intrinsec renal, indicii sunt de tip prerrenal;

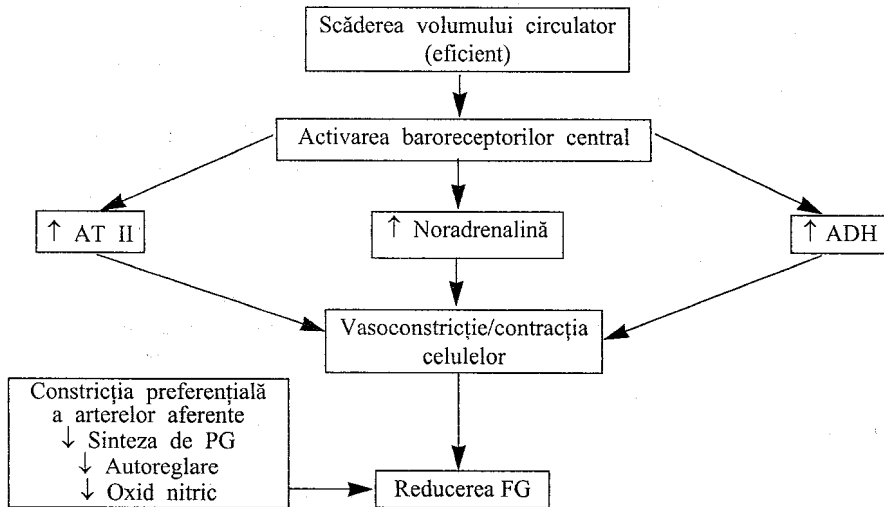


Fig. 1.-Fiziopatologia IRA prerendale.

II. IRA DE CAUZĂ RENALĂ

Semnificația și importanța necrozei tubulare acute Termenul de NTA utilizat pentru a denumi IRA prin suferință renală intrinsecă reprezintă o entitate anatomo-clinică cu variate substraturi etiologice și relativă identitate morfopatologică, caracterizată clinic prin pierderea funcției excretorii cu anomalii urinare sugestive pentru o disfuncție tubulară și revenirea spre sau la normal a funcției renale după un interval de ordinul zilelor sau săptămânilor.

Principalele mecanisme ce determină perturbarea funcției de excreție tubulară țin de:

1. *Alterarea hemodinamicii glomerulare:*

- primară, prin perturbarea echilibrului dintre vasoconstricție și vasodilație și afectarea microcirculației renale;
- secundară, prin activarea persistentă a mecanismelor de feed-back tubuloglomerular.

2. *Refluarea filtratului din tubi în interstițiu:*

- paracelular, determinată de alterarea integrității celulare;

- transcelular sau transtubular, prin afectarea severă a viabilității celulelor, detașarea celulelor de la nivelul membranei bazale tubulare sau ruperea acesteia.

3. *Obstrucții tubulare* prin detritusuri necrotice, celule tubulare detașate sau proteine precipitate.

În IRA din NTA reducerea fracției de filtrare (corelată cu rata de filtrare glomerulară) este mult mai severă comparativ cu reducerea fluxului plasmatic renal, datorită scăderii presiunii în capilarele glomerulare prin vasoconstricția arteriolei aferente și dilatarea arteriolei eferente sau prin reducerea suprafeței de filtrare. Mecanismele vasoconstrictoare sunt activate de catecolamine, adenzină, sistemul renină-angiotensină. Ele nu pot explica însă persistența în timp a acestor modificări, ceea ce ridică suspiciunea intervenției mecanismelor de feed-back tubulo-glomerular în condițiile scăderii capacității de transport la nivelul nefronului proximal, cu apariția unui exces de electroliți la nivelul segmentului distal, care acționează la nivelul maculei densa activând sistemul renină-angiotensină, urmat de scăderea FG.

Existența unei leziuni renale în antecedente poate avea fie un efect protector, fie unul sensibilizant, fapt explicat prin intervenția unor factori tubulari (epiteliul care se regenerează este mai rezistent la agresiune, poliuria osmotică din timpul fazei de recuperare are efect protector) sau a unor factori glomerulari (scăderea contractilității celulelor mezangiale la diferiți stimuli).

Regenerarea celulelor tubulare se produce prin diviziunea și diferențierea celulelor epiteliale care au supraviețuit leziunii, mediată prin factori de creștere eliberați de celulele inflamatorii, acest aspect fiind exploatat terapeutic prin administrarea factorului de creștere epidermic, hepatocitar sau a factorului de creștere transformant α (TGF α). De cele mai multe ori recuperarea este completă și stabilă, deși la unii pacienți persistă un deficit de acidifiere și concentrare a urinei.

FIZIOPATOLOGIA MODIFICĂRILOR DIUREZEI ÎN IRA DE CAUZĂ RENALĂ

Din punct de vedere al producției de urină, IRA de cauză renală parcurge de obicei două faze (deși există numeroase excepții): o fază inițială de reducere drastică, uneori până la suprimare, a producției de urină, cu instalarea oliguriei sau chiar a anuriei (faza oligoanurică) urmată de reluarea și/sau creșterea progresivă a producției de urină până la niveluri depășind normalul (faza poliurică). Ulterior, după vindecarea leziunilor tubulare, diureza revine la normal. Cauzele modificărilor de diureză sunt multiple.

1. **Oligoanuria.** Mecanismele implicate în producerea oligoanuriei sunt:

a. *Retrodifuziunea pasivă transtubulară a filtratului glomerular.*

Aceasta se datorează necrozelor tubulare mergând până la ruperea pereților

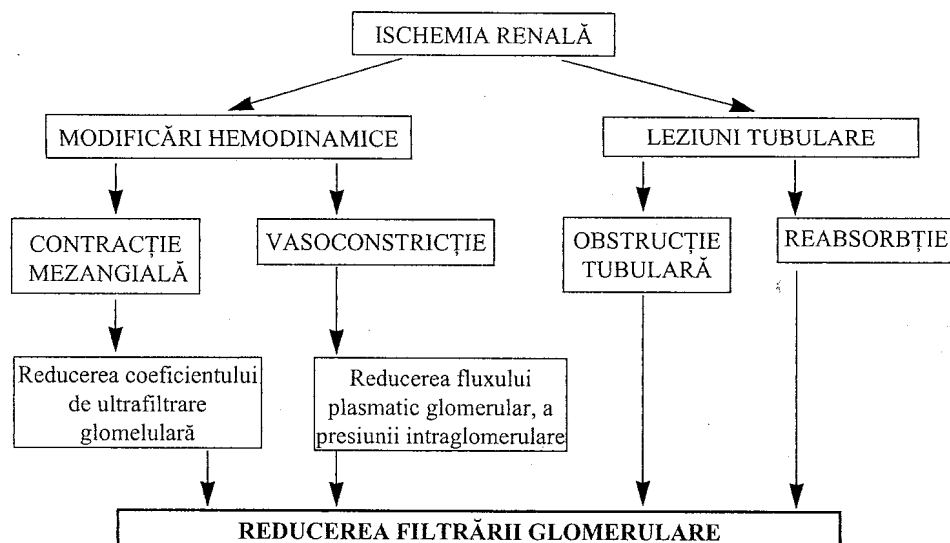


Fig. 2. - Fiziopatologia IRA de cauză renală.

tubilor, urmate de creșterea permeabilității și trecerea filtratului glomerular din tubi în interstițiu, de unde este drenat prin capilarele peritubulare. Ca urmare scade cantitatea de urină eliminată (oligoanurie) și scade hipertonia medularei cu abolirea mecanismului de concentrare a urinei (scade osmolaritatea urinei).

b. *Obstrucția tubulară*: poate fi *intrinsecă* prin edem al celulelor tubulare și mai ales prin obstacole intraluminal: descuamări de celule în tubi, precipitare intratubulară de pigmenți (hemoglobină, mioglobină), proteine, săruri, cilindri; sau *extrinsecă*: compresie prin edemul interstițial.

c. *Suprimarea primitivă a filtrării glomerulare*. Are ca mecanisme: reducere (până la abolire) a filtrării glomerulare, alterarea permeabilității MBG, vasoconstricția arteriolei aferente și/sau vasodilatația celei eferente, urmate de ischemie corticală.

Ischemia corticală este determinată de: creșterea tonusului simpato-adrenergic, activarea intrarenală a sistemului renină-angiotensină-aldosteron (mediatorii adrenergici cresc secreția de renină), coagularea intravasculară cu formare de trombi în capilarele glomerulare, favorizată și de vasoconstricția corticală prelungită.

TABELUL V

Mecanismele oligoanuriei

Glomerulare

- Reducerea suprafeței de filtrare
- Reducerea fluxului sanguin renal (FSR)

Tubulare

- Creșterea permeabilității tubulare
- Obstrucție tubulară

TABELUL V (continuare)

Vasculare

- Reducerea FSR și a fluxului sanguin glomerular prin
 - Edem al celulelor endoteliale
 - Fibroza adventiceii arterelor interlobulare și aferente
 - Factori umorali vasoconstrictori: renină, adenozină, tromboxan, endotelină
 - Hipersensibilitatea sistemului adrenergic
- Alterarea circulației medulare, în special în medulara externă

2. **Poliuria.** Se realizează prin eliminarea apei reținute în faza oligo-anurică, creșterea cantității de sodiu eliminată prin urină și secundar a apei (diureză osmotică), sensibilitate redusă a tubilor renali încă imaturi la acțiunea ADH asociată unei scăderi a potasiului intracelular la nivelul tubilor.

FIZIOPATOLOGIA LEZIUNILOR ISCHEMICE ÎN IRA DE CAUZĂ RENALĂ

În condiții de ischemie principalele modificări la nivel celular și molecular reprezentând substratul tulburărilor funcționale și lezionale sunt:

1. *Scăderea nucleotizilor macroergici* care sunt furnizorii de energie pentru transport și biosinteză, cel mai important fiind ATP-ul; ca urmare se produce blocarea activității pompelor ionice.

2. *Apariția edemului celular* prin creșterea concentrației celulare de Na, în condițiile funcționării deficitare a Na-K-ATP-azei, ca urmare a scăderii ATP-ului.

3. *Influxul de calciu excesiv* determină activarea fosfolipazei membranare, ruperea citoscheletului și inhibarea fosforilării oxidative ca urmare a preluării mitocondriale de calciu.

4. *Acidoza intracelulară.* Scăderea rezervelor forțează producția de ATP, care însă nu se poate desfășura pe calea uzuală, de înalt randament, a ciclului Krebs, din cauza sistării aportului de oxigen în condiții de ischemie. Drept urmare, metabolismul energetic este deviat spre glicoliza anaerobă, mult mai puțin eficientă, cu generarea unui exces de protoni și apariția acidozei intracelulare. Mecanismele obișnuite de eliminare a excesului de protoni (cum este pompa de K^+/H^+), consumatoare de energie (ATP-dependente), se blochează în condițiile depleției de ATP, ceea ce agravează suplimentar acidoza intracelulară.

5. *Leziunile membranare.* Multe nefrotoxice atacă direct componentele membranei celulare, dar, în condiții de ischemie, la alterarea funcțiilor membranei contribuie și modificările depolarizării (ca urmare a redistribuției ionilor de Na și K), activarea fosfolipazei membranare (prin creșterea concentrației intracelulare de Ca) și edemul celular. La rândul ei, alterarea membranei exacerbează perturbările de distribuție ale cationilor intracelulari generând astfel un cerc vicios, care, de la un anumit moment, poate deveni fatal pentru supraviețuirea celulei. Pe de altă parte însă, există și un mare potențial de autoregenerare, chiar și la niveluri foarte avansate ale leziunilor,

regiuni mari din membrană putând fi reasamblate în bloc. Uneori, aceasta poate determina perturbări ale transportului transcelular în rinichiul postischemic.

6. *Alterarea citoscheletului și a structurii organitelor.* Alterarea citoscheletului marchează instalarea leziunilor subletale.

7. *Metabolismul oxidativ* determină generarea de *specii hiperreactive de oxigen, cum este anionul superoxid (O_2^-)*. Acesta poate fi convertit de către superoxid dismutază la peroxid de hidrogen (H_2O_2) și, ulterior, de către catalază, la radical hidroxil (OH), un compus extrem de reactiv. Perturbarea metabolismului oxidativ determinată de alterarea membranei mitocondriale, duce la generarea în exces a acestor specii toxice ale oxigenului la nivelul țesuturilor lezate. În ischemie, aceasta se produce atunci când reducerea aportului de sânge este doar parțială sau în timpul perioadei de reperfuzie. Unele nefrotoxice sunt ele însele generatoare de radicali liberi. *Alt radical foarte activ este oxidul nitric care reacționează cu anionul superoxid formând peroxinitrit cu acțiune oxidantă.* Atât oxidul nitric cât și anionul superoxid sunt produse de leucocite în cadrul răspunsului inflamator.

8. *Activarea proteazelor* cu denaturarea proteinelor, care intervin în menținerea conformației corecte a proteinelor intracelulare. Leziunile letale sunt provocate de acțiunea proteazelor și a radicalilor toxici.

Injuria citoscheletală este considerată, în prezent, ca evenimentul potențial central în NTA ischemică. Este în prezent subliniată importanța crucială a *degradării citoscheletului* în marcarea ireversibilității leziunilor, dată fiind importanța acestuia în menținerea polarității celulei tubulare: existența unui pol apical orientat spre lumenul tubului și a unuia bazal orientat spre interstițiu. Această polaritate are semnificație morfologică, dar mai ales funcțională, în absența ei celula tubulară nemaiputând să își exercite atribuțiile și prin acesta tubul renal în ansamblul lui pierzându-și funcția normală. Citoscheletul format din filamente actinice este esențial în menținerea integrității structurale atât a fiecărei celule cât și ansamblului de celule care, împreună cu membrana bazală, formează peretele tubilor renali. Structurile proteice care formează joncțiunile intercelulare, ca și cele din structura laminei bazale se ancorează endocelular de componentele citoscheletului, această dispunere fiind decisivă în menținerea polarității morfologice a celulelor tubulare și, în consecință, și a celei funcționale. Contactul dintre celula tubulară și membrana bazală (și, prin aceasta, cu matricea extracelulară) se realizează prin intermediul familiei $\beta 1$ integrinelor, proteine care au un domeniu intracelular care se conectează cu citoscheletul actinic printr-un complex proteic numit placa de adeziune. Domeniul extracelular se atașează de receptorii prezenți la nivelul proteinelor matriceale (fibronectina, colagenul).

Citoscheletul format din microfilamente de actină este, de asemenea, elementul determinant în constituirea microvilozităților polului apical, importante în desfășurarea procesului de reabsorbție. Odată cu degradarea citoscheletului, sub acțiunea radicalilor hiperreactivi derivați de la oxigen și a proteazelor activate, se alterează polaritatea celulei, forma acesteia și,

inevitabil, funcția. Pierderea polarității celulei se datorează atât afectării polului apical (dispar microvilozitățile, se pierde fermitatea joncțiunilor intercelulare), cât și a celui bazal (se degradează structurile de ancorare la nivelul membranei bazale). Rezultatul este permeabilizarea peretelui tubular și alterarea funcțiilor de absorbție selectivă (corespunzând mai ales polului apical) și secreție (legată mai ales de cel bazal), fluidul tubular pătrunzând la nivelul interstițiului (cu edem la acest nivel), ceea ce compromite procesul de formare a urinei.

Etapă finală o constituie *apoptoza celulelor tubulare*, consecință a activării la nivelul citoplasmei unor endonucleaze care fragmentează materialul nuclear și a unor proteaze care degradează structurile proteice ale organelor și citoscheletului. Se produce astfel restrângerea progresivă a citoplasmei, condensarea și fragmentarea nucleului, urmate de fragmentarea celulei cu formare de corpi apoptotici (porțiuni de material nuclear înconjurate de puțină citoplasmă), care vor fi fagocitați de macrofage fără reacție inflamatorie secundară. Procesul este activat de TNF α și TGF α și favorizat de deficiența factorilor de creștere și de alterarea mecanismelor de adeziune celulă-celulă și celulă-matrice (consecință a degradării citoscheletului).

FIZIOPATOLOGIA LEZIUNILOR TOXICE

Principalele mecanisme generale prin care acționează *nefrotoxicele* sunt reprezentate de:

a) *Mecanisme vasoactive* - fie prin vasoconstricție (ciclosporina A), fie prin blocarea vasodilatației (inhibitorii sintezei de prostaglandine).

b) *Leziunea directă a celulelor renale* prin alterarea integrității membranelor, determinând o susceptibilitate particulară a segmentelor nefronului în locul de concentrare maximă a nefrotoxicului.

c) *Mecanismele intraluminale* - prin efectul obstructiv realizat de către precipitarea unor substanțe endogene (urați), medicamente sau toxice exogene.

d) *Susceptibilitatea celulelor renale* la hipoxie e mult mai crescută în cazul asocierii cu nefrotoxicele.

Principalele **situații clinice care realizează condiții de producere a NTA** sunt:

1. *Hiperperfuzia renală*. IRA prerenală și NTA reprezintă cele două extreme ale unei condiții patologice cu variate grade de alterare funcțională și lezare celulară, crescând în severitate de la o simplă scădere a FG până la NTA oligurică de durată variabilă. Gravitatea leziunilor se corelează de obicei cu durata ischemiei și susceptibilitatea particulară creată de anumite circumstanțe clinice (NTA fiind relativ rară în contextul unui șoc cardiogen, dar mult mai frecventă în condiții de șoc septic).

2. *Șocul septic*. Unii agenți patogeni produc exotoxine cu efecte sistemice severe datorită activării unui număr crescut de limfocite T și capacității de a se lega de moleculele MHC clasa II. Mecanismele care con-

tribuie la alterarea circulației intrarenale în stările septice sunt reprezentate de: citokine proinflamatorii (TNF, IL₁, IL₆), activarea coagulării prin creșterea factorului activator al plasminogenului și prin activarea plachetelor, activarea celulelor T prin γ -interferon și IL₂, activarea metabolismului acidului arahidonic, creșterea producției de oxid nitric și endotelină, activarea sistemului nervos simpatic, activarea celulelor de adeziune moleculară etc.

Șocul endotoxinic apare mai ales în septicemia cu gram negativi și la pacienții cu stare generală gravă din secțiile de terapie intensivă, într-un context de decompensare progresivă a mai multor organe.

3. *Necroza corticală renală*. Într-un număr mic de cazuri substratul morfopatologic al IRA este necroză corticală renală, care diferă de infarctul renal prin persistența fluxului de sânge la nivelul medularei. Rezultă din tromboze microvasculare la nivelul arteriolelor glomerulare și arterelor interlobulare cu distrugerea completă a zonelor corespunzătoare din corticală. Necroza corticală se produce mai frecvent în condiții de șoc sever, mai ales în patologia obstetricală sau în CID.

4. *Nefrotoxicitatea medicamentoasă*. Medicamente potențial nefrotoxice sunt reprezentate de:

a) medicamente ce produc leziuni glomerulare: penicilamina și sărurile de aur;

b) medicamente care induc mecanisme vasculare: AINS, IEC, substanțe radiologice de contrast, ciclosporina;

c) toxice tubulare:

- antimicrobiene: aminoglicozide, amfotericina B, vancomicina;

- agenți chimioterapeutici: cisplatina, streptozocina, mitramicina, 5-fluorouracil;

- litiu;

- intoxicația cu paracetamol.

d) cristalurie: aciclovir, sulfamide, methotrexate;

e) medicamente care produc nefrită interstițială acută:

- AINS;

- antibiotice: peniciline, sulfamide, cefalosporine, aminoglicozide;

- anticonvulsivante (fenitoina);

- antigutoase (allopurinol, sulfin pirazona);

- diuretice;

- medicamente antiulceroase (cimetidină, ranitidină, omeprazol).

Aminoglicozidele, datorită sarcinii cationice importante, interacționează cu fosfolipidele membranare ale celulelor tubulare și ating concentrații foarte mari la nivelul lizozomilor, mai ales în tubul proximal, în condițiile unui tratament prelungit; o toxicitate semnificativă se constată după cel puțin o săptămână de administrare, deși funcția renală continuă să scadă chiar după oprirea administrării. Există de asemenea o sensibilitate mai mare la reluarea tratamentului. Experimental leziunile progresează de la enzimurie la tulburări de transport tubular, până la IRA nonoligurică; recuperarea mai lentă este favorizată de deshidratare, diuretice și alterare hemodinamică.

Amfotericina B este toxică la nivelul membranelor, formând complexe cu lipidele membranare, ceea ce duce la creșterea permeabilității acestora și vasoconstricție renală. Principalele tulburări funcționale sunt caracteristice pentru o afectare distală cu hipopotasemie, scăderea capacității de concentrare și de acidifiere a urinei. Nefrotoxicitatea depinde de doza cumulativă (doze mai mari de 2-3 g) și este favorizată de depleția sodată și de administrarea simultană a altor nefrotoxice.

Cisplatina este preluată de celulele tubulare renale, probabil prin transport activ cu atingerea unor concentrații renale înalte, afectând mitocondriile, lizozomii și determinând apariția unor cristale intracelulare. Insuficiența renală se dezvoltă lent, progresiv, nefiind totdeauna reversibilă.

5. *Toxice industriale și din mediu.* Sunt reprezentate de: metale grele (Hg, Cd, Bi, As, Ur, Cu, Cr, Ta), solvenți organici (hidrocarburi halogenate, toluen), pesticide și ierbicide (paraquat, clorat de Na), substanțe biologice și veninuri (mușcătura de șarpe, înțepături de insecte), ciuperci (*Amanita phalloides*).

Mercurul este toxic datorită legării sale de gruparea sulfidril de la nivelul membranelor sau enzimelor, afectând mai ales *pars recta* de la nivelul tubului proximal prin concentrarea preferențială la acest nivel.

Cadmiul și plumbul produc leziuni tubulare fie de tip NTA în cazul unei expuneri masive, fie de tip cronic cu fibroză interstițială.

Solvenții organici acționează prin peroxidarea lipidelor membranare, producând frecvent și leziuni hepatice; leziunile renale sunt mai severe la nivelul tubilor proximali.

6. *Mioglobina și hemoglobina.* Toxicitatea mioglobinei este evidentă în condiții de rhabdmioliză, dar severitatea leziunilor renale nu se corelează totdeauna cu concentrația urinară de mioglobină, sugerând astfel și intervenția altor substanțe eliberate prin rhabdmioliză (ex.: acid uric).

Rhabdmioliza și mioglobinuria au ca principale cauze: traumatismele (sindromul de strivire), convulsiile și efortul fizic prelungit, acțiunea unor toxice și medicamente (alcool, cocaină, amfetamine, veninuri), septicemiile, diferite tulburări metabolice (depleția de potasiu etc.), afectarea metabolismului muscular (sindromul McArdle's, deficitul de carnitil-palmitat transferază), afecțiuni musculare inflamatorii (polimiozita) etc.

Hemoliza intravasculară și hemoglobinuria pot realiza condiții de IRA. Hemoliza poate avea cauze variate: genetice (deficitul de G-6-PDH, hemoglobinuria paroxistică nocturnă), toxice și medicamentoase (dapsona, veninuri animale), infecțioase (malaria, septicemii), imune (anemii hemolitice), mecanice (circulație extracorporeală, proteze valvulare cardiace) etc.

În cazul hemoglobinei eliberată prin hemoliză intravasculară, o cantitate mult mai mică de hemoglobină ajunge la nivelul tubilor, datorită afinității crescute a haptoglobinei și filtrării mai reduse la nivel glomerular, astfel încât IRA apare relativ rar. Nefrotoxicitatea proteinelor cu hem este amplificată în urina acidă, în care formează agregate obstructive cu proteina

Tham-Horsfall (și obstrucție tubulară distală) sau cu alte proteine eliberate prin leziuni tisulare. Fierul eliberat de la nivelul hem-ului poate fi nefrotoxic, catalizând producerea de radicali toxici de O_2 .

7. *Lanțurile ușoare de imunoglobuline.* În producerea suferinței renale din mielomul multiplu intervin mai multe mecanisme, printre care infiltrarea renală cu plasmocite, hipercalcemia, depunerile de urați, infecția bacteriană și amiloidoza. O nefrotoxicitate directă a lanțurilor ușoare poate să inducă sindrom Fanconi. Uneori, obstrucția tubulară distală rezultă din agregate formate de lanțurile ușoare cu proteina Tham-Horsfall.

8. *IRA după substanțe de contrast* are mecanisme încă incomplet elucidate. Principalul este ischemia, injectarea substanței de contrast în artera renală, determinând inițial vasodilatație, urmată de vasoconstricție, mediatorii implicați fiind calciul, adenzina, radicalii activi ai oxigenului, angiotensina II, prostaglandinele, endotelina. Se adaugă toxicitatea directă asupra celulelor tubulare, determinând vacuolizări și degenerescență la nivelul tubului proximal și edem interstițial. Un al treilea mecanism constă în obstrucția tubulară cauzată de precipitarea intraluminală a substanțelor de contrast, uneori în asociere cu proteine (cum este cazul în mielomul multiplu, diabetul zaharat sau diferite alte cauze de proteinurie). Obstrucția poate fi provocată și de acidul uric, deoarece substanțele de contrast au acțiune uricozurică, sau chiar de oxalați. Scăderea filtratului glomerular pare să fie legată de lezarea ramului gros ascendent al ansei Henle, unde se realizează transportul activ al electroliților dependent de oxigen. Au mai fost incriminate alterările morfologice și funcționale ale eritrocitelor și mecanisme imune.

IRA după substanțe de contrast este mai frecventă la dozele mari și la pacienții cu: nefropatie diabetică, mielom multiplu, insuficiență renală, deshidratare, hepatopatii cronice, hiperuricemie, hipoalbuminemie și proteinurie, reacții de hipersensibilitate, vârstă avansată.

Frecvența IRA la pacienții cu risc este apreciată între 2-9% din totalul IRA.

Oligoanuria se instalează de obicei după 24-48 ore, având o durată de 2-5 zile. Frația de excreție a sodiului este scăzută. Densitatea urinară poate fi crescută din cauza substanței de contrast. Creatininemia are valoare maximă după 5-10 zile și revine la valorile anterioare după 14-21 de zile. IRA ireversibilă a fost observată îndeosebi la diabetici cu creatininemie mai mare de 4,5 mg/dl.

9. *Sindromul de liză tumorală.* Poate determina IRA, prin apariția unei cantități mari de urați în urină, secundar chimioterapiei și iradierii tumorale; pH-ul acid al urinei favorizând depunerea cristalelor și apariția infiltratului inflamator interstițial. IRA poate fi prevenită prin administrarea de bicarbonat de sodiu, allopurinol și hidratare.

10. *Nefropatia ischemică* se conturează în ultimii ani ca o cauză importantă atât de IRA, cât și de IR cronică. Ea apare datorită reducerii filtrării glomerulare prin obstrucție arterială renală unilaterală (rinichi unic) sau

bilaterală (ambii rinichi). Cauzele de IR ischemică pot fi multiple (vezi capitolul „Nefropatia ischemică”).

III. IRA DE CAUZĂ POSTRENALĂ - OBSTRUCȚIA URINARĂ

Insuficiența renală apare atunci când obstrucția urinară este bilaterală sau pe rinichi unic, datorită creșterii rapide a presiunii ureterale. În obstrucțiile unilaterale, creșterea presiunii ureterale începe după primele ore, iar în cea bilaterală presiunea crește și se menține la valori maxime aproximativ 18 ore, scăzând apoi treptat, dar rămânând totuși la valori supranormale. Valoarea presiunii intratubulare este condiționată și de modificările hemodinamice intrarenale: în primele ore apare creșterea perfuziei renale, prin vasodilatarea arteriolei aferente mediată de prostaglandine, iar ulterior, în obstrucția completă, filtrarea glomerulară este oprită complet în ciuda compensării hemodinamice.

În rinichiul cu obstrucție scade capacitatea de reabsorbție a Na și de acidifiere a urinei, în principal datorită modificărilor structurale de la nivelul medulei interne, dar și a tulburărilor funcționale la nivelul tubului distal (scăderea ratei de filtrare ducând la scăderea hipertoniilor medulare și a funcției de transport de la nivelul nefronului distal).

În obstrucția bilaterală, retenția de uree și electroliți produce o supraîncărcare osmotică. Diureza și natriureza după dezobstrucție sunt mult mai mari comparativ cu cea unilaterală, creând risc de tulburări electrolitice și hidrice și impunând tratamentul, relativ urgent, al acestora.

CLINICA INSUFICIENȚEI RENALE ACUTE

Diagnosticul de insuficiență renală acută este formulat de obicei pe valori crescute ale ureei și creatininei. Caracterul de acut este determinat de apariția retenției azotate în decurs de ore-zile. Frecvent se asociază oligurie (volum urinar < 400 ml/zi) și uneori anurie (volum urinar sub 100 ml/zi). Din ce în ce mai des apar cazuri în care diureza rămâne conservată (IRA cu diureză conservată). În acest capitol se va prezenta în special clinica necrozei tubulare acute (NTA) și a insuficienței renale acute prin alterare hemodinamică.

DIAGNOSTICUL INSUFICIENȚEI RENALE ACUTE

Pentru a fi capabil să recunoască IRA într-un stadiu cât mai precoce, clinicianul trebuie să fie alertat asupra posibilității apariției acesteia în anumite condiții etiopatogenice și la anumiți bolnavi. Este unanim acceptat că la toți pacienții internați în stare gravă (critică) trebuie avută întotdeauna în vedere posibilitatea dezvoltării IRA. De asemenea, cei cu suferințe

renale preexistente pot prezenta decompresări ale funcției renale, atunci când apar condiții patologice deosebite (infecții, tulburări hidroelectrolitice, șoc etc.). O atenție specială trebuie acordată pacienților în vârstă care pot dezvolta IRA la o creatininemie aparent normală (din cauza reducerii masei musculare și a unui aport mai scăzut de carne în alimentație), chiar și atunci când filtrarea glomerulară este 25% din cea a unui adult tânăr. Recunoașterea IRA poate fi uneori dificilă deoarece puțini pacienți pot preciza volumul sau aspectul anormal al urinei, iar simptomele și semnele determinate de retenția azotată sunt nespecifice și tardive. Astfel, scăderea capacității de excreție a Na și apei poate determina edeme periferice sau edem pulmonar acut, care însă pot avea multe alte cauze mai frecvente decât IRA, iar scăderea capacității de excreție a radicalilor acizi, determinând acidoză cu respirație Küssmaul, are drept cauză mult mai frecventă cetoacidoza diabetică decât uremia. Hiperpotasemia, una dintre cele mai periculoase consecințe a IRA, poate trece neobservată, deoarece nu produce simptome clinice până la o posibilă oprire cardiacă (drept primă manifestare a hiperpotasemiei). În plus, rareori istoricul și semnele clinice permit medicului să decidă dacă pacientul avea sau nu IRA în momentul internării. La pacienții cu IRA, de cele mai multe ori tabloul clinic este dominat de condiția patologică declanșatoare a decompensării renale și nu de manifestările IRA.

Pentru prevenirea sau recunoașterea într-o fază precoce a IRA trebuie monitorizate zilnic aportul și pierderile de lichide, greutatea corporală, tensiunea arterială (T.A.) în clino- și ortostatism, ureea, creatinina, electroliții plasmatici și examen clinic zilnic.

Monitorizarea statusului lichidian presupune estimarea volumului urinar și al pierderilor digestive. Uneori poate fi necesară instalarea unei sonde vezicale pentru monitorizarea diurezei. Determinarea aportului de fluide este uneori dificilă (cu excepția administrării parenterale), ca și aprecierea pierderilor extrarenale. De aceea, măsurarea zilnică a greutății corporale reprezintă un martor mult mai fidel al echilibrului lichidian decât monitorizarea aportului și pierderilor lichidiene. Pacienții în stare gravă pot scădea în greutate câteva sute de grame pe zi doar prin pierdere de masă musculară și țesut adipos, încât o scădere mai severă a greutății trebuie să alerteze asupra unei balanțe lichidiene negative, care poate fi provocată pe lângă aportul deficitar și de pierderile digestive și urinare și de pierderile insensibile (respirație, piele) care, la pacienții febrili, pot ajunge până la 1 litru/zi.

Dacă, dimpotrivă, se constată o creștere în greutate, motivul îl constituie o balanță lichidiană pozitivă fără a se putea stabili totdeauna localizarea lichidului acumulat (sechestrare în cavități, interstiții).

Modificările posturale ale TA. Hipotensiunea ortostatică este un motiv frecvent de internare la pacienții cu IRA; ea are drept cauză depleția volemică severă, spre deosebire de alți pacienți unde intervine o disfuncție a sistemului nervos vegetativ. Este astfel importantă măsurarea TA în clinostatism și în ortostatism încă de la internare, valorile TA având importanță fiziopatologică și terapeutică.

Determinarea valorilor plasmaticice ale ureei, creatininei și electroliților trebuie efectuată zilnic sau la două zile la toți pacienții cu stare gravă.

Stabilirea caracterului acut sau cronic al retenției azotate. Dacă nu există informații exacte despre statusul funcțional renal anterior, anumite elemente clinice și de istoric pot fi sugestive pentru existența unei suferințe renale cronice: nicturie, prurit, modificări discromice cutanate, paloare, hipertensiune veche (HTA), neuropatie, proteinurie în antecedente. Anemia, element clasic de insuficiență renală cronică (IRC), nu este totdeauna prezentă în IRC (ex. boala polichistică) și se poate dezvolta în numai câteva zile în IRA. Aceleași considerații sunt valabile și pentru hipocalcemie și hiperfosfatemie, aspectul de osteodistrofie fiind sugestiv doar în stadiile tardive de insuficiență renală. Concentrația crescută prelungită a ureei crește cantitatea de hemoglobină carbamilată, încât valorile crescute ale acesteia sunt sugestive pentru insuficiența renală cronică.

La un pacient cu retenție azotată de cauză necunoscută, una din primele investigații efectuate trebuie să fie de tip imagistic pentru aprecierea dimensiunilor renale și confirmarea existenței ambilor rinichi. Ecografia este metoda imagistică de explorare de elecție. Cele mai multe boli cronice renale determină scăderea dimensiunilor rinichilor, încât descoperirea a doi rinichi mici este un argument important pentru existența unei nefropatii cronice necunoscute. Dimpotrivă, dimensiunea normală a rinichilor pledează pentru IRA. Pe radiografia abdominală pe gol, dimensiunile normale ale rinichilor sunt $(3,7 \pm 0,4 \text{ cm}) \times$ înălțimea celei de-a doua vertebre lombare. Urografia intravenoasă (U.I.V.) este în general contraindicată la pacienții cu IRA, pentru că dozele crescute de substanță de contrast necesare pentru a obține imagini clare sunt nefrotoxice.

Metodele radioizotopice (I^{131} - iodohipurit, ^{99}Tc - DTPA, ^{99}Tc - DMSA) nu sunt folosite de rutină. De asemenea tomografia computerizată (TC) este o metodă foarte bună pentru aprecierea dimensiunilor renale, dar rareori necesară numai în acest scop.

Stabilirea existenței unei obstrucții urinare. În diagnosticul existenței unei obstrucții urinare este important istoricul, precum și hematuria, eliminările de calculi, tulburările de micțiune, intervențiile chirurgicale din sfera pelvină sau retroperitoneale. O cauză comună de IRA sau IRC este obstrucția prostatică întâlnită la 25% din cazurile de IRA severă.

Este importantă palparea și percuția hipogastrului pentru evidențierea unui eventual glob vezical și inspecția atentă a zonei genitale și a rectului. Sugestive pentru obstrucție sunt și anuria completă sau alternanța poliurie-oligoanurie.

Un volum urinar normal nu exclude o funcție renală semnificativ scăzută la bolnavii cu deficit de concentrare determinat de leziuni la nivelul medularei interne sau papilei renale.

Examenul imagistic cel mai util pentru evidențierea unei obstrucții urinare este ecografia, care poate detecta dilatarea calicelor și a pelvisului

renal. Acest aspect însă poate să nu fie evident, în ciuda existenței obstrucției, deoarece dilatarea poate fi minoră sau absentă, situație frecvent întâlnită în neoplasme retroperitoneale. Dacă ecografia nu evidențiază dilatare pielocaliceală, dar există suspiciunea de obstrucție, este necesară repetarea examenului după câteva zile sau recurgerea la alte investigații: Tc, cistoscopie, uretero-pielografie retrogradă și rar nefrostomie anterogradă. Studiul radioizotopic nu este util la pacienții cu IRA.

Tc are două avantaje majore asupra ecografiei: evaluarea imaginii obținute poate fi făcută și de alți specialiști; Tc poate defini mult mai bine anatomia retroperitoneală sau pelvină, permițând demonstrarea cauzei obstrucției, mai ales în cazul unor formațiuni care invadează spațiul retroperitoneal și determină obstrucție urinară fără dilatare pelvicaliceală.

În unele cazuri investigația imagistică nu poate tranșa diagnosticul, fiind necesar drenajul urinar efectuat fie prin nefrostomie anterogradă, fie prin implantarea unui stent - în speranța obținerii și urmării unei ameliorări a funcției renale.

Cistoscopia și pielografia retrogradă sunt metode invazive cu risc de hemoragie și infecție. Dacă se diagnostichează obstrucție urinară, aceasta trebuie redusă prin instalarea unei sonde vezicale, nefrostomie anterogradă sau montarea retrogradă a unui stent ureteral.

Cele mai frecvente cauze de obstrucție urinară ce pot determina IRA sunt: calculii renali, fibroza retroperitoneală, neoplasmele rectale și de vezică urinară, adenomul și cancerul de prostată, limfadenopatiile masive retroperitoneale și pelvine (fie primare în cadrul unui limfom, fie ca determinări secundare metastatice).

Decelarea unor cauze inflamatorii de IRA (glomerulonefrite, nefropatii interstițiale, vasculite). Pentru diagnosticul de IRA prin boli glomerulare, interstițiale sau vasculare, sunt necesare date cât mai precise de context clinic și istoric. Manifestările de tipul: leziuni cutanate, artralgiile, artrite, mialgii, tumefacții și dureri musculare, precum și leziuni la nivelul ochilor, nasului, urechilor, pot fi sugestive pentru o boală sistemică, vasculită sau rabdmioliză. Recunoașterea administrării unor medicamente, mai ales antiinflamatoare nesteroidiene, antibiotice și citostatice sugerează o afectare tubulo-interstițială acută. Istoricul recent al unei infecții faringo-amigdalieni este relativ frecvent în glomerulonefrite.

Un examen esențial este cel al sedimentului urinar; el poate demonstra un aspect inflamator (de tip nefritic) cu proteinurie, cilindrii eritrocitari și leucocitari, sugestivi pentru GNA, vasculită renală, HTA malignă sau modificări sugerând o nefrită interstițială. Sedimentul urinar patologic poate reprezenta puncte de plecare pentru teste diagnostice specifice (Ac anti-MBG, ANCA, Ac antinucleari etc.).

Recunoașterea unei cauze vasculare de IRA. O proporție importantă din bolnavii cu IRA sunt vârstnici, cu ateroscleroză sistemică; ei pot avea un rinichi unic funcțional, celălalt pierzându-și funcția prin obstrucție

de arteră renală. IRA prin necroză tubulară acută poate fi precipitată la acești bolnavi de un eveniment ocluziv trombotic sau embolic la nivelul arterei renale care deservește rinichiul unic funcțional, eveniment întâlnit relativ frecvent la bolnavii cu HTA veche. Examenul imagistic evidențiază un rinichi de dimensiuni normale și altul micșorat (8-9 cm).

Factori de risc pentru IRA prin aterotromboză de arteră renală sunt: administrarea de inhibitori ai enzimei de conversie (I.E.C.), scăderea importantă a presiunii arteriale prin tratamente antihipertensive, depleția volemică, administrarea de substanțe de contrast radiologice, intervențiile invazive la nivelul aortei abdominale. Diagnosticul de obstrucție de arteră renală este susținut de prezența durerii lombare, alături de hematuria macroscopică și anuria completă (sau, la pacienții neanurici, o concentrație a Na urinar egală cu cea a Na plasmatic), precum și de examenul Doppler al arterelor renale. Cea mai utilă investigație însă este arteriografia renală.

DIAGNOSTICUL NECROZEI TUBULARE ACUTE

Necroza tubulară acută apare în contextul unei alterări hemodinamice severe (stare de șoc), care, dacă lipsește, obligă la căutarea altor cauze de afectare renală, intrinsecă sau de tip obstructiv. În condițiile alterării hemodinamice care precede NTA, crește nivelul plasmatic de ADH care stimulează reabsorbția Na și apei la nivelul tubilor colectori, crescând concentrația plasmatică a ureei, disproporționat față de creatinina (situație prezentă și în stări septice). Pentru diferențierea IRA prerendale de NTA se acordă o atenție deosebită constituentilor urinari (vezi tabelul II la secțiunea de fiziopatologie). În IRA prerenală, concentrația ionilor urinari reflectă răspunsul unor tubi normali confrunțați cu scăderea presiunii de perfuzie, cu retenție de Na și apă, urmată de scăderea concentrației urinare a Na și creșterea celei a ureei și creatininei; restabilirea perfuziei renale este urmată de ameliorarea rapidă a funcției renale. Prin contrast, în NTA concentrația urinară a Na este crescută, iar cea a creatininei și ureei, ca și osmolaritatea sunt relativ scăzute, din cauza disfuncției tubulare; recuperarea funcției renale se produce cu întârziere, după regenerarea celulelor tubulare.

Când concentrațiile urinare a Na, ureei și creatininei sunt egale cu cele plasmaticе, diagnosticul de prezumție poate fi de stenoză bilaterală de arteră renală.

CLINICA NECROZEI TUBULARE ACUTE

În stadiile precoce ale NTA există puține simptome și semne determinate de disfuncția renală, cea mai periculoasă fiind hiperpotasemia, potențial letală. Pacientul poate sesiza o scădere a volumului urinar (<300 ml/24 ore), dar foarte mulți bolnavi (până la 50%) au un volum urinar normal. Tabloul clinic este dominat de condițiile declanșatoare și de efectele

depleției volemice. În stadiile tardive pot apărea manifestările uremiei (greață, anorexie, vărsături, diaree, crampe musculare, encefalopatie, convulsii) și uneori echimoze, hemoragii digestive, pericardită uremică.

Când pacientul supraviețuiește, fie datorită caracterului moderat al IRA, fie datorită tratamentului de substituție renală (dializă), recuperarea funcției renale se produce, în majoritatea cazurilor, după un interval de zile-săptămâni, cu o medie de 10 - 12 zile de la instalarea IRA. Creșterea progresivă a volumului urinar apare înainte de scăderea retenției azotate. Frecvent apare o perioadă de poliurie, cu risc de depleție sodată și volemică.

Clasic au fost descrise 4 faze ale IRA:

1) **Faza preanurică** (inițială), cu o durată de 1 - 3 zile și debut brutal (mai frecvent în stări de șoc, în intoxicații acute severe, în accidente posttransfuzionale) sau progresiv (toxicitate medicamentoasă). Clinic, pe primul plan se află manifestările bolii de bază; este prezentă scăderea severă a diurezei și o retenție azotată incipientă.

2) **Faza anurică**, cu o durată de 9 - 17 zile (extreme între 1,5 - 40 zile). În această etapă se instalează manifestările clinice și biologice de IRA. Urina are osmolaritate scăzută și aspect tulbure, uneori purulent sau hematuric, în funcție de etiologie; sedimentul urinar este foarte încărcat cu celule epiteliale abundente, adeseori distruse, hematii, leucocite, cilindrii hematici, epiteliali și granuloși, cristale de diverse tipuri. Este posibil ca, inițial, sedimentul urinar să fie normal. Frecvent în urină apar germeni, mai ales când se asociază infecția urinară.

3) **Faza poliurică**, în care starea pacientului începe să se amelioreze. În continuare se constată scăderea semnificativă în greutate (prin pierderile urinare) și reluarea diurezei, fie brusc (în 1 - 2 zile volumul urinar crește masiv la 3 - 4 l/zi), fie progresiv (creștere treptată cu câte 300 - 400 ml/zi până la 3 l/zi), fie lent (în primele zile ajungând până la 500 - 600 ml/zi). Urinar apar: hipostenurie, prin imaturitatea funcțională a epiteliului tubular regenerat; discretă proteinurie (1 g/zi); produși de retenție azotată scăzuți; creșterea excreției de Na^+ , Ca^{2+} , Mg^{2+} , fosfați; sedimentul urinar poate arăta frecvente celule epiteliale, hematii și leucocite. Modificările bio-umorale au o dinamică caracteristică. Retenția azotată poate prezenta o creștere paradoxală în primele 4 - 5 zile (dată fiind deshidratarea pe care o induce pierderea masivă de urină diluată), apoi se menține relativ constantă în următoarele 5 - 7 zile, pentru ca în următoarele zile - săptămâni să scadă, rapid, pe măsură ce tubii renali își câștigă maturitatea funcțională. Cresc osmolaritatea și concentrația proteinelor plasmatică, nivelul plasmatic al K^+ , Mg^{2+} și al fosfaților revine la normal, în timp ce al Na^+ , Ca^{2+} , Cl^- se mențin scăzute.

4) **Faza de recuperare funcțională** se însoțește de dispariția progresivă a manifestărilor clinice. Poliuria se menține inițial, întreținută și de aportul hidric excesiv. Nivelul sanguin al produșilor de retenție azotată scade progresiv; aceștia se mențin însă scăzuți în urină o perioadă de timp. Fil-

tratul glomerular crește progresiv în decurs de 1 an, iar funcțiile tubulare revin treptat la normal.

Deși funcția renală este recuperată de către majoritatea supra-viețuitorilor, la 50% dintre ei persistă timp de câteva luni un deficit al funcției de concentrare și acidifiere a urinei, mai ales la vârstnici sau la pacienții supuși unor intervenții chirurgicale majore. Dintre pacienții vârstnici care au trecut printr-un episod de NTA, 5 - 10% nu-și recuperează funcția renală necesitând terapie de substituție continuă după depășirea episodului acut.

Deși diagnosticul de IRA se pune pe baza descoperirii unor valori crescute ale ureei și creatininei serice, și **alte modificări biomorale** sunt elemente importante pentru diagnostic.

Ritmul de creștere al produșilor de retenție azotată, în special pentru faza anurică, depinde de starea metabolică a pacientului, fiind mai accelerat în condiții de hipercatabolism (tabelul VI).

TABELUL VI

Anomalii biomorale în IRA în funcție de catabolism

<i>Creșterea/scăderea zilnică</i>	<i>Pacienți necatabolici</i>	<i>Pacienți catabolici</i>
Creșterea ureei sanguine (mg/dl)	< 20	> 30
Creșterea creatininei sanguine (mg/dl)	< 1,5	> 2
Creșterea acidului uric (mg/dl)	< 1	> 1
Creșterea K ⁺ seric (mEq/l)	< 0,5	> 0,5
Scăderea bicarbonatului în ser (mEq/l)	< 1	> 2

Tulburările hidroelectrolitice din faza anurică a IRA sunt rezumate în tabelul VII.

TABELUL VII

Tulburări hidroelectrolitice din faza anurică a IRA

	<i>Anioni</i>	<i>Cationi</i>
<i>Scăzuți</i>	Cl = 80 - 88 mEq/l Bicarbonat = 20 mEq/l Proteine totale	Na = 128 - 132 mEq/l Ca = 3,5 mEq/l
<i>Crescuți</i>	Sulfați > 10 mEq/l Fosfați > 6 - 8 mEq/l Acizi organici	K ⁺ > 6 - 7 mEq/l Mg = 2,5 - 3 mEq/l

Hiperpotasemia se datorează atât scăderii excreției renale cât și eliberării K⁺ din celule, ca o consecință a acidozei metabolice. Creșteri rapide se produc mai ales în contextul unor distrucții tisulare masive (arsuri, rabdomioliză) și hipercatabolismului din stările septică. Uneori pot contribui la hiperpotasemie și transfuzia de sânge conservat ca și hemoragiile diges-

tive sau tisulare urmate de hemoliză și absorbția unor cantități mari de K^+ . Tulburările de conducere cardiace apar la valori de peste 6,5 - 7 mEq/l, depășirea nivelului de 8 mEq/l crescând semnificativ riscul tahicardiei ventriculare și, ulterior, al fibrilației ventriculare sau asistolei.

Hipocalcemia ($Ca < 2$ mmol/l) și *hiperfosfatemia* ($> 2,5$ mmol/l) apar ca urmare a perturbării metabolismului vitaminei D și a excreției fosfaților, fiind accentuate de hiperatabolism. Deși se constituie în decurs de zile și sunt de obicei asimptomatice, aceste tulburări pot genera tetanie și convulsii, mai ales când se încearcă o corectare acută a acidozei cu bicarbonat. Atunci când hipocalcemia și hiperfosfatemia sunt excesive trebuie avut în vedere diagnosticul de rbdomioliză. În timpul fazei de recuperare a IRA apare adesea hipercalcemie, mai ales la bolnavii cu rbdomioliză; hipercalcemia prelungită poate duce la apariția de manifestări metastatice (calcificări) extensive în țesuturile moi și vase.

Na plasmatic este de obicei normal în IRA, deoarece pierderile de Na se însoțesc de pierderi corespunzătoare de apă și, astfel, concentrația Na în plasmă rămâne neschimbată, deși volumul extravascular poate fi redus. Uneori, însă, aportul excesiv de apă (declanșat de hipovolemie) asociat cu o excreție scăzută, poate să determine o hiponatremie.

Retenția de acid uric, sulfați și magneziu este rareori semnificativă din punct de vedere clinic în IRA. Uricemia poate să fie totuși excesivă, mai ales în condiții de rbdomioliză sau liză tumorală, impunând tratament specific.

Dintre tulburările echilibrului acido-bazic cea mai importantă este *acidoza metabolică*, care se produce datorită deficitului funcției de excreție a radicalilor acizi. Ea este, de obicei, moderată ($pH = 7,2 - 7,35$), dar, uneori, este severă, determinând respirație Küssmaul, deteriorare cardio-circulatorie și instituirea de urgență a dializei. La acidoza metabolică pot contribui și generarea excesivă de radicali acizi în stările hiperatabolice (atabolism excesiv proteic, lipidic, glucidic), pierderile digestive (diaree), administrarea de substanțe acide (intoxicații), transfuziile de sânge conservat, creșterea acidului lactic (stări de șoc cu hipoxie periferică). Administrarea bicarbonatului la toți pacienții cu pH plasmatic scăzut nu este justificată. Uneori acidoza poate avea o componentă respiratorie prin boala pulmonară declanșatoare sau sindromul de detresă respiratorie. Rareori, la pacienții cu vărsături abundente, poate să apară *alcaloză metabolică*, uneori indusă și de excelsul de soluții alcalinizante.

Hematologic se constată anemie, leucocitoză și trombocitopenie. *Anemia* poate să apară după câteva zile de IRA și ajunge până la 8-9 g/dl; ea este produsă de scăderea eritropoezei prin deficit de eritropoetină și prin efectul toxic al uremiei asupra măduvei osoase, la care se adaugă scăderea duratei de viață a hematiilor și hemoragiile. Uneori contribuie medicamentele, infecțiile supraadăugate, hemodiluția, hemoliza intravasculară (SHU, PTT, CID). Adesea există *leucocitoză* (până la 12 000/ μ l), uneori indicând infecție, și rar eozinofilie, sugerând o nefropatie tubulo-interstițială acută.

Trombocitele sunt adesea ușor scăzute (100 000 - 150 000/mm³) și au un grad de disfuncție care contribuie la apariția manifestărilor hemoragice. Aspecte hematologice particulare apar în IRA din coagulopatia intravasculară diseminată (CID), sindromul hemolitic uremic (SHU) și mielomul multiplu.

În CID se produc sângerări cu localizări multiple, consecințe grave având cele cerebrale și pulmonare. Paraclinic există anemie, mai severă decât gradul insuficienței renale (Hb < 8 g/dl), trombocitopenie excesivă, perturbarea testelor de coagulare cu prelungirea APTT, TP și creșterea produșilor de degradare ai fibrinei. La un pacient cu IRA și CID diagnosticul cel mai probabil este de septicemie cu gram negativi, dar asocierea IRA și CID se poate întâlni și în arsuri grave, embolii cu lichid amniotic, avorturi, retenție de făt mort, șoc termic sever, insuficiență hepatică, cetoacidoză diabetică, leucemii sau neoplazii. Tratamentul vizează condiția declanșatoare împreună cu administrarea de concentrat trombocitar și factori de coagulare (crioprecipitat sau plasmă proaspătă congelată). SHU este diagnosticat atunci când există eventual condiții etiologice și anemie și trombopenie severe alături de un frotiu de sânge periferic cu schizocite. *Mielomul multiplu* trebuie avut în vedere la toți pacienții peste 50 de ani, fără cauză evidentă de IRA; un element indicator poate fi reprezentat de prezența de hematii aglutinate în fișicuri pe frotiu și VSH mult crescut.

INDICAȚIILE PUNCȚIEI-BIOPSIE RENALE (PBR) ÎN NTA

Sindromul clinic al NTA având de obicei o etiopatogenie foarte probabilă și o evoluție previzibilă, nu face necesară PBR. Uneori însă stabilirea unui diagnostic sigur este absolut necesară pentru prognostic și tratament. Astfel de situații se întâlnesc când:

- datele de istoric, examenul clinic și de laborator sugerează posibilitatea unei boli sistemice;
- sedimentul urinar conține cilindri hematici sugerând prezența unui sindrom inflamator care ar putea beneficia de tratament imunosupresiv;
- datele de istoric sunt neconcludente, neputându-se argumenta o alterare hemodinamică sau o stare toxică.

În prezent, există tendința de a recomanda o atitudine diagnostică mai agresivă în IRA prin PBR, deși rezultatele acesteia rareori influențează semnificativ conduita terapeutică. Unii autori recomandă PBR atunci când funcția renală nu s-a reluat după 3 - 6 săptămâni de oligurie, în ideea definirii prognosticului prin precizarea existenței sau nu a necrozei corticale; în cazul existenței necrozei corticale, recuperarea funcției renale este improbabilă, dar este posibilă în absența acesteia. PBR nu este recomandată însă pentru decelarea necrozei corticale deoarece procesele necrotice au o dispoziție parcellară; ca urmare pot să apară rezultate fals negative dacă prelevarea se face dintr-o zonă neafectată de necroză. De aceea, pentru diagnosticarea necrozei corticale, scintigrafia sau angiografa renală sunt de preferat.

Principalul risc al PBR este hemoragia; ea trebuie efectuată în absența unor tulburări de coagulare, de către un medic cu experiență și evitând pe cât este posibil dializa în următoarele 24 ore.

MORFOPATOLOGIA NTA

Macroscopic. Rinichii sunt moderat măriți de volum și au consistență diminuată datorită edemului interstițial, iar parenchimul exercită o anumită presiune asupra capsulei, ceea ce îl face să hernieze la secționarea acesteia. Decapsularea se face cu ușurință. Pe secțiune este evident contrastul între corticala mai palidă și medulara de un roșu închis, uneori cu un lize-reu congestiv separând cele două zone.

Microscopic. Pot fi afectate toate componentele histologice, dar leziunile sunt predominant tubulare (leziuni ale celulelor epiteliale la care se adaugă sau nu leziuni ale membranei bazale), dar și interstițiale; glomerulii și vasele, cel mai adesea, nu sunt afectate.

Leziunile tubulare, în corelație cu etiopatogenia, sunt de două tipuri:

- tip *ischemic* (afectare heterogenă, în focare, nesistematizate; atât tubul proximal cât și cel distal, atât celulele epiteliale cât și membrana bazală, care prezintă discontinuități);

- tip *nefrotoxic* (afectare omogenă - toți nefronii în mod egal; predomină la nivelul tubilor proximali și lasă indemă membrana bazală, cu excepția intoxicațiilor severe când este afectată și aceasta).

Leziunile celulare, proximale sau distale, sunt de tip degenerativ, de diverse grade, corespunzând diferitelor etape ale procesului patologic:

- inițial edem celular (hiperhidratare determinată de alterarea permeabilității membranei) cu creșterea în volum a celulei (*tumefacție*) și ștergerea microvilozităților polului apical;

- ulterior denaturarea structurilor proteice (determinată de activarea proteazelor și de acțiunea radicalilor hiperreactivi derivați din oxigen), alterarea citoscheletului jucând un rol cheie în pierderea polarității celulei și degradarea funcțională și morfologică (*intumescentă turbure*);

- urmează lezarea membranelor organelor celulare (mai ales a mitocondriilor, dar și a reticulului endoplasmic), determinând edematierea, urmată de degradarea și fragmentarea acestora (*degenerescentă granulară și vacuolară*);

- leziunea finală este de necroză (*necroză tubulară acută*).

În lumenul tubilor pot fi prezenți cilindrii formați mai ales din microvilozități detașate de la nivelul polului apical și degradate, alături de proteine din filtratul glomerular și proteine tubulare (Tamm-Horsfall). În tubii distali și colectori se pot observa cilindrii hialini, granulari, pigmentari (cu hemoglobină, mioglobină, bilirubină) sau celulari. Obstrucția tubulară determină dilatarea porțiunii supraiacente a tubilor. În unele intoxicații (cu mercur, etilenglicol) în tubi pot să apară cristale birefringente de oxalați sau de calciu.

Aproximativ o treime din cazuri prezintă *edem interstițial* (apare precoce, din primele ore), mai ales la nivelul joncțiunii cortico-medulare, și infiltrat limfo-plasmocitar (apare ulterior, după câteva zile), modificări care reprezintă, cel mai probabil, o consecință și nu o cauză a leziunilor tubulare. Infiltratul pare să fie o reacție mezenchimală nespecifică la pătrunderea conținutului tubular în interstițiu; ca urmare este localizat mai ales în zonele de pierdere a continuității membranei bazale, fiind deci prezent când leziunea este ischemică sau toxică severă și nu în leziunile toxice ușoare sau moderate, în care sunt afectate doar celulele tubulare cu păstrarea integrității membranei bazale. Edemul și infiltratul interstițial determină mărirea de volum a rinichilor și pot participa, prin compresia pe care o exercită, menținerea sau agravarea oligoanuriei. Cel mai adesea glomerulii și vasele nu prezintă leziuni. În context obstetrical, pot fi prezente depozite de fibrină la nivelul arteriolelor și capilarelor glomerulare.

Recuperarea, regenerarea și repararea după injuria ischemică.

Procesele de regenerare celulară încep după 2 - 3 zile și devin foarte active în a doua săptămână de la declanșarea NTA, un anumit interval de timp (în perioada de reluare a diurezei) coexistând zonele de necroză celulară cu cele de regenerare. Inițial, celulele regenerate sunt imature morfologic și funcțional, procesul de maturizare desfășurându-se timp de săptămâni sau luni de zile. Un rol decisiv în declanșarea și dirijarea proceselor reparatoare îl are integritatea membranei bazale, compromiterea acesteia determinând proliferații necontrolate, aberante, cu formare de structuri pseudotubulare lipsite de continuitate morfologică cu restul nefronului și nefuncționale, precum și atrofii și calcificări tubulare. Ulterior apar nefroni cu morfologie și funcție normale, alături de nefroni degenerați. Edemul și infiltratul interstițial regresează și sunt înlocuite, uneori, de fibroză cicatricială care poate contribui la amputarea funcției renale pe termen lung.

COMPLICAȚIILE IRA

Complicațiile IRA sunt mai frecvente la pacienții oligoanurici și hipercatabolici. Ele sunt determinate de sindromul uremic și severitatea sa, de starea catabolică a pacientului, de boala declanșatoare și de tratamentul aplicat.

Modificările echilibrului fluidic și tulburările electrolitice sunt adesea pe prim plan.

Expansiunea volumului de lichid extracelular este urmarea inevitabilă a scăderii excreției de apă și sare la bolnavii anurici sau oligurici. Hipervolemia și hiperhidratarea pot fi moderate sau severe și se manifestă prin creștere în greutate, edeme la nivel periferic, turgescență jugulară, raluri bazale pulmonare, edem pulmonar, eventual HTA predominant sistolică. Administrarea în exces de soluții de glucoză izotonice poate induce hipoosmolaritate și hiponatremie, cu edem cerebral și crize convulsive. În faza poli-

urică a IRA, din cauza pierderilor hidroelectrolitice la nivelul tubilor imaturi, apar deshidratare, hipokaliemie, hiponatriemie, hemoconcentrație și posibile tromboze venoase.

Hiperkaliemia este o complicație frecventă și severă a IRA. Kaliemia crește tipic la bolnavii anurici sau oligurici datorită reducerii excreției sale renale și acidozei metabolice coexistente, care favorizează efluxul de potasiu din celule. Hiperkaliemia poate fi în mod special severă în condiții de IRA asociată cu hemoliză sau rbdomioliză. În etapa poliurică a IRA, poate apărea hipokaliemie prin pierderea urinară excesivă de potasiu.

IRA se complică tipic de *acidoza metabolică*, agravată adesea de condiții patologice coexistente: hipoperfuzie tisulară generalizată și acidoză lactică, stare septică, cetoacidoză.

Hiperfosfatemia, frecvent asimptomatică, este invariabil prezentă în IRA; ea poate deveni severă în cazurile de hemoliză sau rbdomioliză, dar mai ales în stările intens catabolice. *Hipocalcemia*, asimptomatică sau simptomească (parestezii, crampe musculare, convulsii, modificări electrocardiografice) însoțește hiperfosfatemia.

Cardiovascular, dezechilibrele ionice, mai ales hiperkaliemia și hipocalcemia, sunt susceptibile de a genera *tulburări de ritm și de conducere* cu potențial letal. *Insuficiența cardiacă*, stângă sau globală, este condiționată mai ales de fenomenele de hiperhidratare, asociate sau nu cu hipertensiune arterială. Deshidratarea perioadei poliurice poate determina *hipotensiune* sau chiar *colaps*; mai frecvent însă stările de șoc sunt determinate de condiția cauzală a IRA (șoc hemoragic, hipovolemic, toxico-septic). *Pericardita* este o binecunoscută componentă severă a condiției uremice. *Emboliile*, mai ales pulmonare, pot să apară în contextul decubitului prelungit asociat cu hipercoagulabilitatea stării de reluare a diurezei (deshidratare cu hemoconcentrație, întreruperea tratamentului heparinic utilizat în relație cu hemodializa).

Infecțiile pulmonare (*pneumonii, bronhopneumonii*) sunt complicații frecvente la pacienții cu stare generală sever alterată, mai ales în condiții de terapie intensivă, situații în care germenii incriminați pot fi agresivi și multirezistenți. Uneori, însă, infecțiile pulmonare severe pot fi factorul cauzal al decompensării renale. În faza uremică se pot instala *leziunile și alterările funcționale caracteristice plămânului uremic* (cu exsudat în alveole, raluri subcrepitante și crepitante, radiologic cu evidențiere de opacități parahilare bilaterale, de intensitate subcostală, neomogene, cu contur imprecis). Complicația cea mai severă este *sindromul de detresă respiratorie*, cel mai adesea ca parte a tabloului general (și nu obligator ca o consecință a IRA), de multe ori în cadrul unui sindrom de insuficiență multi-organică. Uneori pacienții prezintă dispnee de tip central (sine materia), alteleori de tip astmatiform.

Digestiv pot să apară manifestări variate la pacienții uremici. Unele sunt relativ benigne, ca mucoasa bucală și faringiană uscată, inflamată, cu exulcerații, halenă uremică; anorexie, greață, vărsături, intoleranță digestivă, sughiț; diaree apoasă, mucoasă, sanguinolentă; dureri abdominale difuze -

pseudoperitonism. Tulburările digestive pot fi severe, ca în cazul producerii de ulcerații gastrice sau intestinale însoțite de hemoragii sau chiar perforații. Tulburările digestive pot fi componente ale sindromului uremic, dar, mai adesea, sunt constituenți ai tabloului de suferință generală gravă, mai ales la pacienții cu stare de șoc de diverse cauze.

Neurologic, sindromul uremic poate determina *alterări variate ale stării de conștiință*, mergând până la comă și trecând prin stări de hiperreactivitate (agitație, iritabilitate, manifestări psihotice) sau hiporeactivitate (astenie, somnolență, obnubilare, letargie). Asterixis-ul apare ca manifestare nespecifică. *Iritabilitatea neuro-musculară* (crampe musculare, crize convulsive sau tetaniforme) are adesea o componentă hipocalcemică. *Hemoragiile cerebrale* reprezintă complicația cea mai redutabilă, cu potențial letal, hipertensiunea arterială fiind unul dintre factorii cauzali.

Hematologic poate să apară anemie prin cauze multiple sau sindrom hemoragipar, prin trombocitopenie, disfuncție plachetară și anomalii ale factorilor de coagulare.

Cutanat pot să apară erupții (scarlatiniforme, rubeoliforme), *manifestări hemoragipare* (echimoze, purpură), uremide (brumă uremică) sau *infecții*.

Mai mult de jumătate din pacienții cu IRA dezvoltă **infecții**. Foarte adesea stările septicotoxice sunt cauza IRA. Alteori sunt o consecință a stării uremice, adesea survenind în faza de reluare a diurezei, sau sunt iatrogene, legate de tratament, mai ales în condiții de terapie intensivă. Infecțiile pot fi bronho-pulmonare (ventilație mecanică, decubit prelungit etc.), urinare (cel mai adesea favorizate de sonda vezicală), la nivelul plăgilor sau intraabdominale (în special în context chirurgical), sau chiar stări septicemice. Infecțiile parotidiene sunt clasice în uremie. Legat de tehnicile de epurare extrarenală pot să apară infecții peritoneale sau de cateter.

Mulți pacienți prezintă o infecție urinară (cu bacili gram negativi, stafilococ, mai rar streptococ) care persistă și în faza de convalescență, uneori cu tendință la cronicizare (pielonefrită cronică). Infecțiile, mai ales când generează septicemie, sunt o cauză majoră de deces (30 - 70 %).

Ca **manifestări generale**, pacienții pot prezenta inițial ascensiune termică, mai ales când etiologia IRA este infecțioasă sau în stările de deshidratare. Instalarea ulterioară a sindromului uremic se însoțește de valori normale sau subnormale ale temperaturii, adesea chiar și atunci când starea infecțioasă persistă sau apare ca o complicație. Denuțria este un eveniment frecvent, cu scăderea maselor musculare, dar, adesea, fără scădere în greutate, dată fiind acumularea de apă în condițiile oligoanuriei. De multe ori slăbirea devine evidentă abia după reluarea diurezei.

TRATAMENTUL IRA

Tratamentul IRA reprezintă o operație dificilă și adesea prelungită. Ea implică o echipă medicală complexă compusă din nefrolog, intensivist și, după caz, internist, chirurg, cardiolog, toxicolog etc.

De regulă tratamentul cuprinde măsuri generale pentru toate categoriile de bolnavi și măsuri speciale în raport cu tipul etiologic al IRA, severitatea afectării funcționale renale și prezența complicațiilor. Întrucât nu există o terapie specifică pentru IRA ischemică sau nefrotoxică, prevenția IRA este de importanță capitală.

TRATAMENTUL AZOTEMIEI PRERENALE

Atitudinea terapeutică esențială în IRA prerrenală se referă la măsurile de restabilire a echilibrului volemic, hemodinamic și hidroelectrolitic. De regulă azotemia prerrenală este rapid reversibilă după corecția tulburărilor hemodinamice.

Tratarea depleției volemice necesită un abord venos larg prin care să se administreze lichide într-un ritm maximal. Fluidele administrate trebuie să aibă o remanență cât mai mare (sânge, substanțe coloidale, ser fiziologic) și trebuie să fie cât mai asemănătoare cu lichidul pierdut. Ritmul de administrare trebuie să fie maximal, în jet, atât cât permite lărgimea abordului vascular, dar pacientul trebuie observat continuu, perfuzia întrerupându-se imediat ce semnele hipovolemiei au dispărut și înainte de instalarea hipervolemiei. Administrarea substanțelor coloidale nu are avantaje față de cristaloides, acestea fiind și mult mai scumpe. Este logic să se administreze sânge în contextul unei hemoragii sau când Hb <10 g/dl, sau albumină când aceasta are valori serice mai mici de 2,5 g/l. Dintre soluțiile cristaloides nici una nu prezintă avantaje față de serul fiziologic, deși administrarea a 250 ml soluție salină hipertona (7,5%), cu sau fără dextran - 70, poate restaura volumul circulator mai rapid decât soluția izotona.

Alte măsuri terapeutice care vizează ameliorarea funcției renale sunt reprezentate de diureticele de ansă, manitolul și dopamina.

Diureticele de ansă, reprezentate de obicei de furosemid, acționează prin inhibarea cotransportorului Na-K⁺-Cl din membrana luminală de la nivelul ramurii ascendente a ansei Henle. Utilitatea furosemidului în tratamentul NTA nu este sigură, întrucât nu reduce mortalitatea și nu accelerează recuperarea funcției renale, deși, inconstant, poate reduce perioada de oligurie și uneori numărul necesar de ședințe de hemodializă. Riscul unor efecte adverse de tip ototoxic la dozele mari folosite, ca și rezultatele studiilor care arată un efect protector față de NTA, similar al simplei hidratări a pacienților, explică lipsa de entuziasm în continuarea folosirii diureticelor de ansă.

Manitolul, ca diuretic osmotic cu posibile efecte benefice în NTA, nu pare a oferi protecție suplimentară față de refacerea volemiei.

Dopamina, modulator important al funcției renale, determină, când este administrată în doză mică (1 - 5 μg/kg), creșterea FG și a excreției de Na; ea are un efect inotrop pozitiv, adesea util în IRA. Studiile efectuate nu au demonstrat un efect benefic constant în prevenirea IRA.

În aceste condiții cea mai eficientă măsură practică pare să fie *hidratarea corectă a pacienților*, la care unii autori adaugă doze moderate de diuretice (furosemid 40-120 mg) și manitol (25 g) administrate i.v., îndeosebi la pacienții care urmează să fie supuși unei intervenții chirurgicale capabile să compromită fluxul sanguin renal. După instalarea IRA dozele mari de furosemid (0,5 - 2 g/zi) pot crește semnificativ debitul urinar permițând un control mai bun al balanței hidrice, dar nu ameliorează epurarea produșilor de retenție azotată și nu reduce necesitatea tratamentului de substituție renală. De asemenea, în unele situații, administrarea de doze mici de dopamină poate fi folosită după corectarea hipovolemiei, dar fără certitudinea unor rezultate benefice.

Necesarul de lichide și electroliți la pacienții cu IRA. Majoritatea pacienților cu IRA constituită (de cauză prerenală) au depleție volemică, ce trebuie corectată cât mai rapid prin lichide i.v.; corecția volemică va ameliora perfuzia periferică, va corecta T.A. și va normaliza presiunea venoasă jugulară. Odată atinse aceste obiective, necesarul de lichide se modifică semnificativ, întrucât, în condiții de alterare a funcției renale, aportul de lichide și electroliți trebuie să corespundă riguros pierderilor urinare și insensibile. Administrarea excesivă de lichide și electroliți, mai ales la pacienții cu oligoanurie, poate precipita un EPA, astfel încât principala indicație de dializă la acești bolnavi este supraîncărcarea volemică iatrogenă.

Ca o regulă practică, aportul de fluide trebuie să fie egal cu volumul urinar plus volumul celorlalte pierderi măsurabile, plus 500 ml pentru pierderile insensibile; cantitatea de lichide necesară poate crește foarte mult în condiții de febră sau mediu cald. Această regulă nu se poate substitui cântăririi zilnice și evaluării clinice a pacienților (de 2 ori pe zi) pentru depistarea precoce a semnelor de exces sau depleție volemică.

Necesarul de Na este foarte variabil: bolnavii oligurici pierd aproximativ 15-30 mmol/zi, în timp ce pacienții cu diureză conservată pot excreta cantități mari, cu pericolul chiar de depleție volemică dacă pierderile nu sunt compensate prin aport.

Deoarece hiperpotasemia este una din complicațiile cele mai periculoase, este importantă verificarea zilnică a K^+ seric, mai ales la pacienții hipercatabolici, cu hemoragii digestive sau care necesită o intervenție chirurgicală. În caz de oligurie se vor evita alimente bogate în K^+ și, dimpotrivă, la pacienții cu diureză conservată care pot pierde mult K^+ prin urină este necesară măsurarea K^+ urinar și adecvarea aportului.

Indicatorii folosiți pentru instituirea terapiei de substituție renală de urgență sunt reprezentați de :

- hiperpotasemia severă, refractară;
- supraîncărcarea lichidiană cu edem pulmonar acut;
- semnele patente de uremie (pericardită, encefalopatie);
- acidoza metabolică severă.

Cel mai frecvent însă funcția renală se alterează progresiv de-a lungul mai multor zile și instituirea terapiei de substituție se face mai curând

pentru prevenirea apariției unor manifestări severe ale uremiei. Punctul de vedere actual recomandă acest tratament mai precoce decât înainte, la valori ale ureei mai mici de 200 mg/dl și ale creatininei de sub 7-8 mg/dl (uneori chiar mai devreme), cu excepția cazurilor când apar semne clare de recuperare a funcției renale.

TRATAMENTUL AZOTEMIEI RENALE INTRINSECI

PREVENIREA NTA

Unul din obiectivele principale ale tratamentului oricărui pacient cu stare gravă îl reprezintă scăderea riscului de apariție a IRA, care se poate realiza urmărind cu precădere două elemente majore: menținerea unui volum intravascular optim și evitarea nefrotoxicelor.

a) **Menținerea unui volum intravascular optim**, care să se coreleze cu o perfuzie renală optimă, este dificil de realizat; o evaluare orientativă asupra existenței unei perfuzii renale adecvate este furnizată de starea perfuziei țesuturilor periferice, deși într-o stare septică acest indicator este nesigur.

Evaluarea volumului intravascular se poate face prin măsurarea PVC și a presiunii capilare pulmonare blocate. Unele elemente clinice sugestive pentru depleția volemică, cum ar fi reducerea turgorului cutanat, a presiunii oculare, uscăciunea mucoaselor, sunt relativ puțin valoroase și pot genera confuzie, mai ales la pacienții vârstnici. PVC se poate măsura cu precizie prin montarea unui cateter central, dar se poate aprecia și clinic prin observarea pulsului venos jugular (suficient la cei mai mulți pacienți). PVC trebuie menținută la valori între 5-8 cm H₂O. Există situații clinice în care măsurarea PVC nu permite aprecierea volumului intravascular, ca de exemplu în insuficiența cardiacă dreaptă sau bolile pulmonare cronice, precum și la bolnavii cu edeme sau cu edem pulmonar acut.

În situațiile în care persistă incertitudinea cu privire la statusul volemic, se poate efectua o probă prin administrarea rapidă a 250 ml soluții coloidale sau ser fiziologic și observarea atentă a pacientului.

b) **Evitarea expunerii la nefrotoxice** este foarte importantă, întrucât multe medicamente folosite la bolnavii cu IRA sunt excretate renal și necesită reducerea dozelor sau creșterea intervalului dintre doze. În plus, în condiții de uremie se modifică legarea acestora de proteinele plasmatiche, precum și metabolizarea lor extrarenală.

Cel mai frecvent implicate în nefrotoxicitate sunt *aminoglicozidele*, care, fiind adeseori administrate la pacienți cu stări grave, este dificil să se stabilească dacă IRA a fost provocată de ele sau de alți factori. Cea mai toxică pare să fie gentamicina (14% din pacienții tratați), urmată de tobramicină (13%), amikacină (9,4%) și netilmicină (8,7%), toxicitatea sisomicinei fiind comparabilă cu a gentamicinei. Toți pacienții care primesc aminogli-

cozide pot dezvolta nefrotoxicitate, riscul crescând cu durata terapiei, concentrația plasmatică, prezența unei afecțiuni hepatice sau a unei suferințe renale preexistente, vârsta înaintată și sexul feminin. Pentru a evita nefroși ototoxicitatea este necesară monitorizarea concentrației serice a aminoglucozidelor. Unii autori recomandă administrarea dozelor unice ca fiind mai eficiente și mai puțin toxice (pentru gentamicină: 4 mg/kg corp în doză unică, față de 1,33 mg/kg corp în trei prize, cu eficiență de 91% față de 78%).

Mecanismul nefrotoxic al amfotericinei, al tetraciclinelor, toxicitatea cefaloridinei și cefalotinei (mai ales în asociere cu aminoglicozidele), ca și riscul unor accidente toxice după administrarea de substanțe de contrast radiologice au fost semnalate anterior.

Intervențiile chirurgicale nu sunt în general recomandate la pacienții cu stare gravă, dar când acestea sunt absolut necesare, apare un risc foarte mare de apariție a IRA, risc ce poate fi diminuat prin menținerea statusului volemic și evitarea nefrotoxicelor.

TRATAMENTUL MEDICAL AL NTA

Tratamentul IRA de cauză renală intrinsecă presupune, alături de măsurile de reechilibrare volemică, hemodinamică, hidroelectrolitică descrise la IRA prerenală, și o serie de terapii specifice, vizând diferitele etape ale instalării leziunilor tubulare ischemice sau toxice. Este necesar să se efectueze tratamentul complicațiilor.

Terapia specifică. Nu există până în prezent o terapie specifică eficace în IRA, dar sunt în evaluare o serie de noi posibilități terapeutice. Sunt în studiu mai multe substanțe cu posibile efecte benefice protectoare în NTA: blocați ai canalelor de Ca, peptide Na-uretice, aminoacizii glicină și alanină, medicamente antioxidante, factori ce influențează balanța oxid nitric - endotelină sau care interferează cu producția de metabolism ai acidului arahidonic etc.

Corespunzător etapelor recunoscute ale instalării leziunilor din necroza tubulară acută de *cauză ischemică*, mijloacele terapeutice preconizate sunt:

- În etapa inițială de scădere a rezervelor de fosfați macroergici (ATP), se poate interveni prin administrarea de furosemid, care reduce consumul de energie, pentru inhibarea pompei Na^+ , $\text{K}^+/\text{2 Cl}^-$, considerată a fi cel mai mare consumator de energie de la nivelul tubului renal. De asemenea se testează eficiența administrării de nucleotizi de tip adeninic.

- Se preconizează instituirea de măsuri care să scadă influxul excesiv de calciu, prin administrarea de blocante ale canalelor de calciu, care produc și vasodilatație (ameliorează fluxul sanguin renal) sau de agenți chela-tori de calciu.

- Alterarea proteinelor din structura citoscheletului și a organitelor celulare, considerată etapa crucială în definirea ireversibilității leziunilor, poate

fi prevenită experimental prin administrarea unor aminoacizi, precum glicina și alanina.

- Efectele toxice ale radicalilor hiperreactivi derivați din oxigen pot fi limitate fie prin blocarea generării lor (agenți inhibitori ai xantin-oxidazei sau chelatori de fier), fie prin stimularea sistemelor endogene de îndepărtare a radicalilor toxici.

În NTA de cauză toxică, limitarea potențialului nefrototoxic al unor medicamente se poate realiza, în mod specific, prin mai multe mijloace:

- Pentru substanțele care acționează prin toxicitate directă asupra celulei tubulare (de exemplu aminoglicozidele), se poate interveni prin diluarea urinei (scade concentrația toxicului sub pragul de instalare a leziunilor) sau prin inhibitori ai transportului tubular (de exemplu probenecid pentru combaterea nefrotoxicității cisplatinei). De asemenea, pentru scăderea toxicității cisplatinei, se recomandă reducerea ritmului de administrare, asigurarea unei diureze bune prin hidratare și diuretice înainte, în timpul și după administrare.

- Pentru substanțele care acționează intraluminal, prin efect obstructiv, se poate interveni prin modificarea pH-ului urinar și diluarea urinei.

Tratamentul complicațiilor. Majoritatea pacienților cu IRA se află într-o stare gravă și primul obiectiv al terapiei este rezolvarea condițiilor amenințătoare de viață. Cele două complicații potențial letale ale IRA sunt hiperpotasemia și edemul pulmonar acut, îndepărtarea lor constituind astfel primul obiectiv al tratamentului, urmat ca importanță de corectarea hipovolemiei (descrisă în cadrul tratamentului IRA prerenale).

Hiperpotasemia este periculoasă deoarece poate determina oprire cardiacă fără manifestări premonitorii; rareori pacienții semnalează slăbiciune musculară sau paralizii. Deși nu toți pacienții prezintă aceeași susceptibilitate la efectele cardiotoxice ale hiperpotasemiei, orice modificare sugestivă de hiperpotasemie (cum ar fi undele T înalte și ascuțite - "cortul ionilor de K^+ ") impune instituirea imediată a tratamentului.

Pacienții cu semne ECG de cardiotoxicitate prin hiperpotasemie trebuie să primească imediat Ca i.v. începând cu 10 ml Ca gluconic în 60 s, repetat până când ECG arată semne sigure de ameliorare. Acest tratament nu modifică concentrația plasmatică a K^+ , dar are un efect stabilizator de membrană temporar (dispare după 20 - 60 min). După administrarea de Ca se poate încerca reducerea concentrației plasmatică a K^+ (cu 1 - 2 mmol/l în 30-60 min) prin administrarea de glucoză și insulină: 50 ml glucoză 50% + 10 u.i. insulină rapidă în 15 min. Insulina stimulează $Na - K^+ - ATP$ -aza din mușchii striati scheletici și cardiac, favorizând pătrunderea K^+ în celule, rolul glucozei fiind de a preveni hipoglicemia simptomatică. Mulți autori recomandă administrarea în perfuzie i.v. în 15 min de 50 - 100 ml bicarbonat sol. 4,2%, care determină o scădere cu 1 - 2 mmol/l a K^+ ; se realizează astfel creșterea pH-ului și stimularea schimburilor transmembranare între protonii intracelulari și K^+ extracelular. Nu este recomandată administrarea de rutină a bicarbonatului în tratamentul hiperpotasemiei, deoarece

mulți pacienți cu IRA sunt hipervolemici, soluțiile hipertone de bicarbonat de Na sunt foarte iritante (extravazarea lor poate determina arsuri chimice extensive), iar la unii pacienți pot determina o scădere brutală a Ca ionizat precipitând crize convulsive. Administrarea de rutină a bicarbonatului soluție 4,2% nu realizează beneficii suplimentare față de administrarea de glucoză și insulină, singura circumstanță în care este justificată și necesară administrarea sa este hiperpotasemia însoțită de acidoză profundă care poate produce o decompensare cardio-circulatorie.

Pentru controlul temporar al hiperpotasemiei se poate folosi salbutamol i.v. 0,5 mg în 15 min sau sub formă de aerosoli, care poate reduce K^+ cu 1 mmol/l în 30-60 min. Salbutamolul realizează stimularea receptorilor β_2 -adrenergici urmată de activarea pompei Na- K^+ -ATP-azei, cu intrarea K^+ în celule.

De cele mai multe ori măsurile terapeutice semnalate nu sunt capabile să îndepărteze eficient excesul K^+ din organism. Ele pot fi suficiente numai în cazul recuperării rapide a funcției renale prin măsurile de reechilibrare hemodinamică la bolnavi cu IRA prerenală sau prin îndepărtarea obstrucției la cei cu IRA prin mecanism obstructiv. Dacă însă funcția renală nu se recuperează rapid, hiperpotasemia recidivează după 2-4 ore pe măsură ce K^+ iese din nou din celule și administrarea ulterioară de Ca, glucoză și insulină va avea o eficiență din ce în ce mai mică. Acestea sunt considerate doar măsuri temporare de scădere a hiperpotasemiei periculoase prin cardiotoxicitate, în așteptarea celor capabile să înlăture K^+ din organism. Măsurile eficiente de scădere a hiperkaliemiei sunt reprezentate, în cazurile mai puțin severe, de rășinile schimbătoare de cationi (15 g dizolvate în apă la 6 ore sau 15-30 g sub formă de clismă la 6 ore) și, în cazurile severe, de hemodializă sau hemofiltrare.

În caz de hiperpotasemie trebuie evitate medicamentele care pot să o agraveze, fie prin antagonizarea aldosteronului (diuretice: spironolactonă, triamteren, amilorid), fie prin inducerea unui hipoaldosteronism (IEC, heparină).

Edemul pulmonar acut (EPA) este cea mai severă complicație a IRA și este datorat cel mai frecvent unor factori iatrogeni, mai ales la pacienții cu stare gravă la care se administrează 2-3 l cristaloide pe zi fără a se ține cont de pozitivarea balanței hidrosaline. Deseori EPA este greșit interpretat ca fiind produs de o decompensare cardiacă. Măsurile utile sunt cele clasice: poziția șezândă, O_2 pe mască în concentrații maxime, furosemid i.v. (eficiență mică în IRA, deși poate avea o acțiune vasodilatatoare), morfină i.v. (2,5 mg repetată la nevoie), utilă prin efectul anxiolitic și vasodilatator. Tratamentul definitiv constă în hemodializă sau hemofiltrare de urgență.

Sindromul hemoragipar apare la mulți pacienți cu IRA și are etiologie multiplă.

Din punct de vedere practic trebuie exclusă drept cauză a hemoragiei administrarea de heparină (legată de dializă), după care trebuie corectate anemia și sindromul hemoragipar prin:

- transfuzii de sânge pentru obținerea unui hematocrit > 30%;
- administrarea de crioprecipitat cu efect maxim în cel mult 12 ore de la administrare;
- desmopresină (0,3 μg/kg corp i.v.), care acționează prin creșterea activității coagulante a factorului VIII, determinând scăderea timpului de sângerare; efectul ei scade după administrări repetate și poate induce tromboză cerebrală;
- estrogeni conjugați (0,6 mg/kg/zi i.v. timp de 5 zile), care scad timpul de sângerare, acțiune care începe la 6 ore de la administrare.

Hemoragia digestivă este o cauză frecventă de deces la pacienții cu IRA; ea poate fi prevenită prin administrarea de antagoniști H₂ și antiacide (care previn ulcerul de stres), preferabil administrate la intervale mici. Antiacidele par să fie mai eficiente decât blocantele H₂, atunci când sunt administrate din oră în oră. Ambele clase de medicamente cresc însă pH-ul gastric favorizând poluarea bacteriană și riscul pneumoniei nosocomiale (prin aspirație) la pacienții ce necesită ventilație mecanică prelungită.

Fenomenele infecțioase pot fi cauză, factori de agravare sau complicații ale IRA. În plus starea septică este un important factor prognostic, mai ales în ceea ce privește mortalitatea. De aceea orice infecție dovedită trebuie tratată energic prin antibiotice, urmărindu-se și eliminarea focarelor infecțioase, eventual prin metode chirurgicale.

În cazul unei etiologii chirurgicale, starea gravă a pacientului nu justifică o atitudine neintervenționistă, ci, dimpotrivă, impune intervenția chirurgicală, singura întârziere admisă fiind cea necesară echilibrării clinico-hemodinamice. Când există suspiciunea clinică de septicemie este necesară instituirea terapiei antimicrobiene, chiar în absența identificării germenilor infecțioși, alegând agenții antimicrobieni considerați ca fiind cei mai eficienți (după recoltarea probelor ce ar putea evidenția agentul etiologic). Alegerea antibioticului se efectuează în funcție de contextul clinic, de obicei antibiotice cu spectru larg, incluzând la nevoie un antistafilococic; în cazul infecțiilor dobândite în spital trebuie ținută seama de posibilitatea multirezistenței la antibiotice și de necesitatea asocierii unui antifungic, mai ales la pacienții imunodeprimați.

Când diagnosticul de stare septică nu este cert, la un pacient cu stare gravă care se degradează fără cauză aparentă, se poate începe tratamentul prin eliminarea surselor iatrogene (de exemplu catetere i.v., sonde urinare); în continuare pacientul trebuie examinat periodic pentru detectarea oricărei surse de infecție, folosindu-se investigații microbiologice și imagistice (ecografie, TC) pentru diagnosticul colecțiilor localizate. În astfel de situații trebuie încercată o terapie antimicrobiană de probă, care eventual poate fi întreruptă după 48 de ore dacă starea nu se ameliorează, cu repetarea culturilor și investigațiilor.

O situație particulară se întâlnește la pacienții cu IRA în contextul unei patologii abdominale care nu se ameliorează după intervenția chirurgi-

cală inițială; în aceste cazuri reintervenția poate fi necesară, chiar dacă investigațiile imagistice nu evidențiază leziuni care să justifice actul chirurgical.

O sinteză a prevenirii și tratamentului complicațiilor în IRA este consemnată în tabelul VIII.

NUTRIȚIA BOLNAVILOR CU IRA

Pacienții cu IRA sunt aproape întotdeauna într-o stare hipercatabolică, mai ales când există o stare septică, motiv pentru care bolnavii pot scădea în greutate foarte rapid; mecanismele prin care se realizează scăderea ponderală sunt multiple: tulburările hormonale, acidoza metabolică, eliberarea de proteaze în circulația sistemică, perturbarea metabolismului aminoacizilor. Pacienții la care balanța calorică are valori negative au mortalitate maximă, ceea ce conduce la ideea că ameliorarea nutriției îmbunătățește prognosticul. Studiile clinice nu au demonstrat definitiv modificarea mortalității în condițiile unui suport nutritiv energetic adecvat.

Administrarea de aminoacizi în IRA nu este esențială, nedemonstrându-se vreun avantaj al acestora față de simpla administrare de glucoză.

Necesarul energetic este de 35 kcal/kg corp/zi, iar cel de proteine 1 g/kg corp/zi. El trebuie administrat la pacienții oligurici într-o cantitate restrânsă de fluide, cu cantități reduse de Na^+ , K^+ , Cl^- și fosfați.

TABELUL VIII

Prevenirea și tratamentul complicațiilor IRA (Brady H. M. și Brenner B. M.)

Supraîncărcarea volemică intravasculară	Restricția de sare (1-2 g/zi) și apă (< 1 l/zi) Diuretice (de regulă „de ansă” ± tiazide) Ultrafiltrare sau dializă
Hiponatremia	Restricția la aportul enteral de apă (< 1 l/zi) Eliminarea soluțiilor hipotone i.v. (inclusiv soluții de dextroză)
Hiperkaliemia	Restricția de aport alimentar de K^+ (< 40 mmol/zi) Eliminarea suplimentărilor de K^+ și a diureticelor care economisesc K^+ Administrarea de rășini schimbătoare de ioni Glucoză și insulină Bicarbonat de sodiu (50 - 100 mmol) Gluconat de calciu (10 ml soluție 10 % în 5 min) Dializă (dializat cu K^+ în cantități mici)
Acidoza metabolică	Restricția alimentară de proteine (de obicei 0,6 g/kg corp/zi) Bicarbonat de sodiu (pentru a menține bicarbonatul >15 mmol/l) sau pH arterial >7,2 Dializă
Hiperfosfatemie	Restricția de aport alimentar de fosfați (<800 mg/zi) Agenți fixatori de fosfați (carbonat de Ca, hidroxid de Al)

TABELUL VIII (continuare)

Hipocalcemia	Carbonat de Ca dacă este simptomatică sau dacă se administrează bicarbonat de Na Gluconat de Ca (10 - 20 ml soluție 10 %)
Hipermagneziemia	Înteruperea antiacidelor cu conținut în Mg^{2+}
Hiperuricemia	Tratamentul nu este de obicei necesar (la valori <15 mg/dl)
Nutriția	Restricția alimentară de proteine (aprox. 0,6 g/kg corp/zi) Carbohidrați (aprox. 100 g/zi) Nutriția parenterală sau enterală dacă recuperarea este prelungită sau la pacienți hipercatabolici
Indicații de dializă	vezi textul

PARTICULARITĂȚILE TRATAMENTULUI IRA LA VÂRSTNICI

În *IRA de cauză prerenală* administrarea de fluide trebuie realizată cu monitorizarea atentă a stării clinice (TA, AV, semne de stază pulmonară și periferică), mai ales la vârstnicii cu afecțiuni cardiace, excesele terapeutice putând determina decompensări cardiace.

În *IRA de cauză renală*, când aceasta este determinată de tromboza sau embolia arterei renale, se recomandă ca metodă de epurare extrarenală dializa peritoneală, din cauza riscului tratamentului anticoagulant. În nefropatia ischemică, tratamentul chirurgical are risc crescut, terapia de elecție fiind cea trombolitică, uneori urmată de angioplastie cu balonaș; dacă tromboliza este inefficientă se recurge la revascularizare chirurgicală, mai ales când tromboza renală este urmarea unei angioplastii.

În *IRA de cauză postrenală*, tratamentul nu diferă față de IRA obstructivă la adulți.

Dializa trebuie inițiată prompt pentru a evita complicațiile uremice; alegerea tipului de dializă nu trebuie influențată de vârstă, ci de alți factori (hipercatabolism, starea hemodinamică, funcția pulmonară, predispoziția la sângerare, abordul vascular).

Principala măsură care trebuie luată este asigurarea permeabilității căilor urinare, care presupune de cele mai multe ori intervenția urologului, fie în sensul unei dezobstrucții definitive cu înlăturarea obstacolului, fie prin realizarea unei proceduri de drenaj intern (sondă Cook, de exemplu) sau extern (nefrostomie, cistostomie). Temporar poate fi indicată terapia de substituție a funcției renale atunci când valorile retenției azotate sau severitatea sindromului uremic impun aceasta.

TRATAMENTUL PRIN MIJLOACE DE EPURARE EXTRARENALĂ ÎN IRA

Metodele de epurare extrarenală devin necesare atunci când tratamentul conservator nu poate controla sau ameliora manifestările clinice,

modificările biomorale și unele complicații ale IRA. Tehnicile de epurare extrarenală pot corecta dezechilibrele hidroelectrolitice și acido-bazice, dar nu pot influența urmările alterării funcțiilor renale de sinteză și metabolism.

Mijloacele moderne de suplere a funcției renale în IRA sunt hemodializa, hemoperfuzia, hemofiltrarea, hemodiafiltrarea și dializa peritoneală. Dintre acestea, hemodializa este folosită cel mai frecvent.

Indicațiile generale ale epurării extrarenale în IRA sunt bine precizate:

- 1) Uree sanguină >250 mg/dl.
- 2) Creatinina sanguină >10 mg/dl.
- 3) Hiperpotasiemie >6,5 mEq/l.
- 4) Oligoanurie cu durată mai mare de 24 ore.
- 5) Acidoză metabolică severă (pH <7,2).
- 6) Edem pulmonar acut care nu răspunde la diuretice.
- 7) Tulburări neurologice severe.
- 8) Pericardită.

Hemodializa (HD) folosește procesele fizico-chimice de difuziune și convecție printr-o membrană semipermeabilă care separă sângele bolnavului de o soluție hidro-electrolitică, în scopul epurării substanțelor retenționate și obținerea reechilibrării hidroelectrolitice și acido-bazice a bolnavului. Indicațiile HD în IRA se referă la cazurile cu oligoanurie care nu mai pot fi controlate prin terapie conservatoare sau nu pot beneficia de dializă peritoneală. Se folosește îndeosebi în IRA din stările de șoc și cele induse de toxice exogene și endogene. Momentul inițierii și frecvența dializelor trebuie stabilite în funcție de datele clinice, biologice și evolutive.

HD se continuă un timp și după reluarea diurezei, deoarece permite controlul dezechilibrelor produse de poliurie, administrarea unor medicamente care pot fi dializate și liberalizarea mai precoce a dietei bolnavilor. Avantajele, dezavantajele și complicațiile HD intermitente în IRA sunt prezentate în tabelul IX.

TABELUL IX

Hemodializa intermitentă în IRA

Avantaje	Dezavantaje	Complicații
<ul style="list-style-type: none"> - Eficiență crescută - Capacitate crescută de ultrafiltrare - Posibilitatea de corectare rapidă a hiperpotasemiei - Durata scăzută a ședințelor - Existența informațiilor exacte despre clearance-ul medicamentelor 	<ul style="list-style-type: none"> - Instabilitate cardiovasculară - Timp crescut de ultrafiltrare - Necesită abord vascular și circulație extracorporeală cu administrare de heparină - Este contraindicată la pacienți cu hipotensiune - Monitorizare complexă - Nevoia de aparat 	<ul style="list-style-type: none"> - Infecții și bacteriemie - Aritmii cardiace - Hipotensiune arterială severă - Hipoxemie - hipoventilație - Embolii gazoase - Sindrom de dezechilibru de dializă - Coagularea circuitului - Deconectări ale liniilor - Agravarea edemului cerebral

Abordul vascular pentru HD acută este obținut în general cu ajutorul unui cateter venos femural, subclavicular sau jugular, fistula arterio-venoasă sau grefa vasculară artificială fiind necesare la bolnavii cu IRA probabil ireversibilă.

Dializa peritoneală (DP) folosește calitățile peritoneului ca membrană biologică de dializă.

Indicațiile DP în IRA sunt:

- Când nu se poate utiliza heparina (sindroame hemoragipare).
- Stare hemodinamică precară.
- Bacteriemie.
- Când există o contraindicație a HD.
- IRA determinată de analgetice, barbiturice, otrăvuri și alte toxice (amanita), unele medicamente (ciclofosamidă, digoxin, metotrexat, chinină).

Ca și HD, DP are avantaje, dezavantaje și complicații în IRA (tabelul X).

TABELUL X

Dializa peritoneală în IRA

<i>Avantaje</i>	<i>Dezavantaje</i>	<i>Complicații</i>
- Stabilitate cardio-vasculară	- Eficiență scăzută	- Peritonite
- Corecție lentă a uremiei	- Rată scăzută de ultrafiltrare	- Disfuncții ale cateterului
- Monitorizare ușoară	- Este necesar abordul peritoneal	- Atelectazie pulmonară
- Nu este nevoie de heparină	- Este contraindicată în intervenții chirurgicale abdominale recente	- Aritmii cardiace
- Posibilitatea administrării de medicamente și factori nutritivi	- Produce creșterea presiunii intraabdominale	- Hiperglicemie
- Nu este nevoie de abord vascular	- Pierderi de proteine	- Hipernatriemie
- Nu există riscurile circulației extracorporeale	- Încărcare cu glucoză	- Perforații intestinale
		- Pneumoperitoneu
		- Hernii
		- Hidrotorax

În mod obișnuit DP se realizează cu ajutorul unui cateter intraperitoneal Tenckhoff montat pe cale chirurgicală sau cu un cateter introdus subcutanat, în IRA nefiind necesară tunelizarea acestuia.

Hemofiltrarea reprezintă un procedeu particular de ultrafiltrare a sângelui printr-o membrană semipermeabilă, cu permeabilitate foarte crescută pentru fluide, cantitatea de ultrafiltrat fiind astfel foarte mare (8 - 10 l/h). Se poate efectua continuu (24 ore sau mai mult) sau intermitent (30 l/ședință de trei ori pe săptămână, cu schimbul a 12 - 30 l/zi).

Avantajele hemofiltrării sunt:

- Eliminarea continuă și progresivă a produșilor toxici din sânge.
- Menținerea unei volemii constante.
- Permite controlul valorilor tensionale la pacienții cu HTA rezistentă la HD.

- Permite extragerea unei cantități mari de lichide la bolnavii cu hipertensiune arterială și hiperhidratare.
 - Stabilizează sistemul renină-angiotensină.
 - Corectează unele perturbări ale metabolismului lipidic (trigliceride).
 - Are un clearance mai bun decât HD pentru molecule medii și fosfați.
 - Nu se înregistrează complicațiile dializei pe acetat.
- Dezavantajul metodei constă în clearance scăzut pentru cataboliții azotați.

Hemodiafiltrarea reprezintă combinarea a două metode de epurare extrarenală: hemodializa și hemofiltrarea; moleculele mici (ureea) se înlătură prin HD, prin difuziune, iar moleculele medii prin ultrafiltrarea din cursul hemofiltrării.

Indicațiile hemodiafiltrării în IRA sunt:

- retenție hidrosalină crescută interdialitic;
- hipotensiune arterială severă în cursul dializei;
- HTA volum-dependentă rezistentă la terapie;
- polineuropatie uremică severă;
- debit scăzut al fistulei arterio-venoase.

Hemodiafiltrarea se poate efectua intermitent (3-4 ore cu 9-15 l schimbăți pe ședință, de 3 ori pe săptămână) sau zilnic (3 ore schimbând 9 l) sau continuu.

Hemoperfuzia realizează fixarea unor substanțe din plasmă pe suporturi absorbante după trecerea sângelui prin filtre cu cărbune activat.

Se folosește în primul rând în IRA din intoxicațiile acute medicamentoase, cu insecticide, alcool metilic, ciuperci.

Dezavantajele metodei sunt determinate de proprietatea cărbunelui activat de a reține elemente figurate (mai ales hematii și trombocite), inducând anemie și trombopenie tranzitorii. În timpul hemoperfuziei se pot desprinde particule de cărbune care, în asociere cu plachete alterate, pot da microembolii pulmonare. În prezent s-au realizat modificări tehnice (microcapsule cu polimeri celulozici acoperite cu albumină umană) care ameliorează adsorbția și reduc efectele de colmatare rapidă a filtrelor.

PROGNOSTICUL IRA

Prognosticul IRA este individualizat. Factori de prognostic nefavorabil sunt severitatea și durata disfuncției renale, instalarea NTA, preexistența unor leziuni renale și mai ales a unei insuficiențe renale cronice, formele hipercatabolice și oligo-anurice (deși unii autori atribuie oliguriei o valoare predictivă relativ mică), vârsta avansată peste 60 de ani. Coexistența altor afecțiuni influențează mult mortalitatea, îndeosebi hipotensiunea arterială, insuficiența cardiacă, infarctul miocardic, insuficiența respiratorie acută,

și infecțiile pulmonare severe, șocul septic, diabetul zaharat, deficitul imune, afecțiunile hepatice cronice, sindromul hemoragipar, coagulopatia de consum. În unitățile de terapie intensivă rata mortalității poate ajunge la 80 %, îndeosebi la pacienții cu NTA. În ansamblu, mortalitatea crește proporțional cu numărul și severitatea complicațiilor clinice și bioumorale.

Aplicarea tratamentului de substituție renală a scăzut mult mortalitatea la pacienții cu insuficiență multiplă de organ. De asemenea, tratamentul antiinfecțios în stările septice, corticosteroizii și agenții antioxidanți, nutriția parenterală, tipul și intensitatea dializelor au influențat mortalitatea.

Recuperarea funcției renale depinde în primul rând de cauza IRA și de vârstă. Formele reversibile de IRA prerenală sau postrenală au prognostic mai bun decât NTA, iar absența complicațiilor se corelează cu o rată de recuperare de până la 90%. În schimb, prezența complicațiilor severe (insuficiența respiratorie, insuficiența cardiacă, stările septice) apărute în cursul IRA întunecă mult prognosticul. Recuperarea funcției renale scade cu vârsta, îndeosebi în caz de IRA severă, și este de regulă incompletă dacă există un grad de afectare anterioară a funcției renale. La vârstnici, măsurile terapeutice moderne permit recuperarea funcției renale la 30-40% din pacienții cu nefropatie ischemică, iar recuperarea este completă la două treimi dintre cei cu nefropatie obstructivă.

Mortalitatea generală este de aproximativ 40% la bolnavii care necesită terapie de substituție renală. Cel mai important factor predictiv îl constituie existența de leziuni asociate la nivelul altor aparate și sisteme; IRA în cadrul unui sindrom de insuficiență multiorganică are o supraviețuire de aprox. 35 % la bolnavii cu două organe afectate și este aproape nulă la cei cu trei sau mai multe organe afectate.

Mortalitatea este mai mare în IRA după arsuri (supraviețuirea este aproape nulă), traumatisme și intervenții chirurgicale (la cei operați, reintervențiile chirurgicale, respirația asistată, apariția unei septicemii sau a unei hemoragii digestive scad prognosticul vital sub 20%), dar mai redusă după avorturi sau intoxicații (supraviețuiesc peste 80%) (tabelul XI).

TABELUL XI

Incidența și mortalitatea IRA în diferite afecțiuni

Afecțiunea	IRA definită	Incidența (%)	Mortalitatea (%)
Anevrism aortic operat	Necesită dializă	9	48
Pancreatită acută	Idem	16	81
Traumatisme severe	Idem	15	40
Intervenții chirurgicale pe cord	Idem	1	necunoscută
Arsuri	50% necesită dializă	19	27

Prognosticul îndepărtat al funcției renale comportă 4 variante:

- Recuperare integrală în 3 - 12 luni, la aprox. 40-50% din pacienți.
- Recuperare parțială cu două posibilități:
- persistența unei disfuncții tubulare, eventual și glomerulare, mode-

rate (30-40% dintre pacienți), în sensul scăderii capacității de concentrare și de acidifiere a urinei, dar cu recuperare completă din punct de vedere clinic;

- instalarea unui deficit funcțional semnificativ și definitiv (10 % dintre bolnavi), având ca substrat morfopatologic leziuni de fibroză interstițială focală sau difuză sau chiar necroze corticale parțiale. La marea majoritate, acest deficit funcțional este stabil, dar, la aproximativ 3% dintre aceștia se constată o degradare progresivă a funcției renale cu apariția HTA, probabil datorită leziunilor glomerulare.

- Compromiterea funcției renale cu necesar de terapie substitutivă permanentă sau transplant renal la 1% dintre adulți și 5% dintre vârstnici.

FORME SPECIALE DE IRA

IRA poate prezenta anumite particularități care țin de vârsta pacientului, starea lui fiziologică, circumstanțele etiologice etc.

IRA LA VÂRSTNICI

Rinichiul senil este mai puțin capabil să facă față variațiilor hemodinamice rapide și variațiilor echilibrului hidrosalin. Apariția IRA este favorizată la vârstnici de bolile sistemice care afectează funcția renală (HTA, ateroscleroză sistemică, diabet zaharat, afecțiuni cardiace), intervențiile chirurgicale (hemoragii, infecții nosocomiale etc.), medicamentele nefrotice autoadministrate (IEC, diuretice, AINS, inhibitori ai sintezei de prostaglandine).

La vârstnici există o creștere a catecolaminelor și o scădere a sensibilității baroreceptorilor (cu tendință la hipotensiune ortostatică). De asemenea scade activitatea reninei și secreția de aldosteron, ceea ce predispune la acidoză tubulară proximală de tip IV (hipoaldosteronism hiporeninemic) cu tendință la hiperpotasemie, mai ales în cazul unei hemoragii digestive sau a administrării de diuretice care economisesc potasiul. Factorul natriuretic atrial este crescut, el determinând în mod normal o creștere a FG, odată cu scăderea rezistenței arteriolei aferente și creșterea rezistenței arteriolei eferente. Modificările morfologice glomerulare (creșterea grosimii membranei bazale glomerulare, sclerozarea și scăderea numărului glomerulilor) agravează reducerea FG în condiții de ischemie, accentuând leziunile ischemice determinate de hipoperfuzia renală sau toxicele renale. Odată cu vârsta scade apărarea antioxidantă, urmarea fiind o scădere a sensibilității nefronilor la diferite agresii.

Principalele cauze de IRA la vârstnici sunt:

Cauzele prerenale sunt predominante la vârstnici. Scăderea debitului cardiac, pierderile digestive sau renale (glicozurie, diuretice), hipotensiunea arterială pot determina atât IRA prerenală, cât și NTA. Datorită capacității scăzute a rinichiului de conservare a apei, condiții ca bolile febrile, administrarea de laxative și diuretice, vârsta peste 85 de ani și imobilizarea

la pat devin factori de risc importanți pentru deshidratare. Recunoașterea acesteia se face dificil și adesea tardiv, fiind mascată de scăderea în greutate, frecventă la vârstnici. Deși IRA prerenală este de obicei asociată cu oligurie, sunt descrise și cazuri cu diureză păstrată. Indicii folosiți în diferențierea IRA prerenale de IRA intrinsecă au o valoare redusă datorită alterării preexistente a capacității de transport a sodiului și apei la vârstnici.

Cauzele renale. *Emboliile ateromatoase* (sau de altă natură) sunt relativ frecvente în arterele renale (arteriolele arcuate sau terminale) și se produc spontan sau după o intervenție chirurgicală majoră (angioplastie, bypass aorto-coronarian, arteriografie). Apar la 2-4 săptămâni după un procedeu angiografic sau la câteva zile după administrarea substanțelor de contrast și sunt favorizate de tratamentul anticoagulant, care perturbă interacțiunea trombocit-trombus și fibrină cu scăderea stabilizării cristalelor de colesterol de la nivelul plăcii de aterom. Recuperarea funcției renale este de obicei parțială în rinichiul ateroembolic. IRA în *nefropatia ischemică* a vârstnicilor poate fi precipitată de tratamentul cu IEC, diuretice sau de expunerea la substanțe radiologice de contrast. Este favorizată de stenoza de arteră renală, bilaterală sau unilaterală pe rinichi unic funcțional și de insuficiența cardiacă la bolnavi cu nefroangioscleroză fără stenoză de arteră renală. *IRA mediată hemodinamic* este condiționată îndeosebi de inhibarea producerii de prostaglandine de către AINS care amplifică efectul vasoconstrictor al sistemului α -adrenergic, al angiotensinei II și vasopresinei și induc IRA în condițiile de flux sanguin scăzut, condiții întâlnite în rinichiul vârstnicului. La pacienții peste 65 de ani AINS sunt responsabile de până la 25% din cazurile de IRA.

Necroza tubulară acută apare în condiții de hipoperfuzie și/sau nefrotoxicitate (aminoglicozide, substanțe de contrast radiologice, imunodepresoare sau cortizonice), rbdomioliză, intervenții chirurgicale pe cord deschis. NTA ischemică apare când există hipotensiune arterială prelungită, pierderi de lichide la nivel digestiv, infarct miocardic acut, septicemii. Frecvent apare după intervenții chirurgicale pentru anevrism aortic abdominal (mortalitate de 70%).

Cauzele postrenale. Cele mai frecvente cauze la bărbați sunt hipertrofia de prostată, adenocarcinomul prostatic și stricturile uretrale, iar la femei neoplasmele pelvine, fibroza retroperitoneală sau utilizarea radioterapiei pentru neoplasme pelvine. Alternanța poliurie-oligurie este sugestivă pentru litiaza vezicală. Parametrii urinari în IRA postrenală sunt asemănători cu cei din NTA, dar la sumarul de urină se evidențiază frecvent hematii sau leucocite, cristalurie, proteinurie ușoară. După îndepărtarea obstacolului în cazurile de IRA obstructivă, reluarea diurezei se poate face cu un debit de 4-10 l/zi, cu pierderi masive de apă și Na, Ca, Mg, fosfați, bicarbonat. Perioada de poliurie postobstructivă poate fi prelungită prin administrarea de fluide în cantitate mare. Două treimi din bolnavi își recuperează funcția renală.

IRA DIN NEFROPATIA ISCHEMICĂ (vezi și capitolul respectiv)

IRA poate surveni la pacienți cu artere renale afectate anterior, cel mai adesea prin stenoze ateromatoase (tromboză, embolie aterosclerotică, tratament cu IEC, angioplastie de arteră renală) sau în prezența unor artere renale normale (embolii sistemice, disecție de aortă, boala Takayasu, ocluzie aortică sau tromboză la nivelul bifurcației arterelor renale, traumatisme, idiopatică).

IRA LA BOLNAVII NEOPLAZICI

IRA la bolnavii neoplazici poate fi de tip:

- *prerenal*, prin hipovolemie, hipotensiune, deshidratare, hemoragie etc.;
- *renal*, cel mai adesea de cauză toxică, dar de multe ori de natură iatrogenă, prin:

- toxice exogene: chimioterapice, antibiotice, substanțe de contrast radiologice;

- toxice endogene: hiperuricemie, hipercalcemie, liză tumorală, lanțuri ușoare;

- alte cauze: iradiere, sindrom hemolitic-uremic, purpură trombocitară trombocitopenică, amiloidoză;

- *postrenal*, prin obstrucție ureterală sau de col vezical, compresivă sau prin infiltrare neoplazică.

Prognosticul este dat de suferința severă neoplazică, de evoluția și de complicațiile acesteia și numai rareori de sindromul uremic. Epurarea extrarenală se ia în discuție doar în măsura în care se instituie o terapie eficace a procesului tumoral.

IRA ASOCIATĂ GRAVIDITĂȚII

Insuficiența renală acută asociată gravidității a scăzut foarte mult în incidență în ultimii ani; în prezent mai puțin de 10% din cazurile de IRA apar legate de sarcină.

Femeile însărcinate sunt sensibile la orice depleție de volum, produsă de vărsături excesive, diaree, utilizarea diureticilor sau pierderi de sânge. HTA de sarcină și mai ales preeclampsia se caracterizează prin hipovolemie relativă sau absolută, uneori asociată cu insuficiența renală de tip prerenal. IRA în sarcină este cauzată cel mai frecvent de NTA, uneori de medicamente nefrotoxice. Pielonefrita acută nu afectează de obicei funcția renală la gravide. NTA în sarcină poate avea cauze multiple:

a) **Avortul septic**, cel mai adesea cu *Clostridium*. Anuria caracteristică poate dura până la trei săptămâni și necesită frecvent dializă și terapie intensivă. Recuperarea funcției renale este completă, deși, uneori, se produce necroză corticală (NC) bilaterală și IRC ireversibilă.

b) **Preeclampsia**, mai ales în situațiile severe cu *abruptio placentae*, septicemie, hemoragii post partum sau în cazul unei boli renale preexistente. Preeclampsia se poate asocia cu NTA, CID și chiar NC bilaterale. IRA este de obicei reversibilă, dar jumătate din cazuri necesită dializă. Uneori recuperarea nu este posibilă, fiind necesare dializa cronică sau transplantul renal.

c) **Sindromul HELLP** asociază adesea CID și *abruptio placentae*; IRA survine mai ales în cazurile cu afectare multiorganică. O treime din paciente necesită dializă, iar recuperarea completă a funcției renale se înregistrează ca regulă generală.

d) **Steatoza hepatică acută** se complică cu IRA în aproximativ 60% din cazuri și este de obicei ușoară și complet reversibilă, fără să necesite dializă.

e) **Hemoragia uterină** produce NTA în 10-30% din cazuri.

f) **Microangiopatia trombotică** în cadrul unui sindrom hemolitic-uremic cu IRA post partum (irreversibilă în 2/3 din cazuri) se produce de la câteva ore până la câteva săptămâni după o naștere, de cele mai multe ori normală și necesită dializă și antihipertensive. În cadrul unei purpuri trombotice trombocitopenice IRA se produce mai ales în trimestrele II și III de sarcină, foarte rar post partum; se însoțește de mortalitate maternă și perinatală mare.

Tratamentul IRA din sarcină este același ca în IRA la nongravidă, cu câteva particularități: trebuie început prin căutarea unei hemoragii uterine care impune un tratament adecvat; este necesară corectarea depleției volemică și trebuie analizată necesitatea declanșării imediate a nașterii. Se va lua în considerare cauza prezumtivă a IRA și, dacă se bănuiește preeclampsie, sindrom HELLP sau steatoză hepatică, se preferă declanșarea nașterii indiferent de vârsta sarcinii, pentru oprirea procesului patogen ce poate determina moartea mamei. Se pot folosi hemodializa sau dializa peritoneală, menținând o uree sanguină mai mică de 120 mg/dl, evitându-se depleția volemică și hipotensiunea arterială pentru a nu scădea fluxul uteroplacentar. Se preferă ședințe scurte și frecvente de hemodializă, cu ajustarea dozelor de heparină. Rolul biopsiei renale este controversat, unii autori o recomandă ante partum (dacă se suspectează o leziune glomerulară), dar de cele mai multe ori se efectuează post partum. Este indicată îndeosebi când boala renală este incertă, precum și pentru a stabili prognosticul pe termen lung.

IRA ÎN AFECȚIUNILE PULMONARE

Poate să apară în cadrul unor infecții pulmonare, ca o complicație a bolii (în condiții de hipovolemie, deshidratare prin febră, stare septică, afectare miocardică) sau a tratamentului (antibiotice nefrotoxice), a unor sindroame pneumo-renale (Goodpasture etc.) sau a sindromului general de insu-

ficiență multiorganică (detresă respiratorie). Prognosticul și tratamentul sunt, în general, cele ale bolii de bază.

IRA ÎN AFECȚIUNILE HEPATICE

Poate fi de tip prerenal sau renal.

IRA prerenală se produce cel mai frecvent la pacienții cu ciroză hepatică avansată, care dezvoltă azotemie prerenală datorită scăderii filtrării glomerulare în condiții de hipoperfuzie, hipovolemie, redistribuție a fluidelor extracelulare, de insuficiență cardiacă sau stare septică. Cel mai mare risc îl au pacienții cu ascită în cantitate mare și edeme periferice minime.

- **IRA de tip renal** are la bază necroza tubulară acută secundară sindromului hepatorenal; la constituirea acestui tip de insuficiență renală contribuie și hipotensiunea arterială, tulburările de coagulare, infecțiile sau tulburările metabolice, frecvente la acești pacienți.

Sindromul hepato-renal (SHR) este o IRA funcțională, potențial reversibilă, care apare la pacienți cu afecțiuni hepatice severe (cel mai adesea cu ciroză alcoolică și hepatită fulminantă, dar și în adenocarcinoame hepatice) în absența semnelor clinice, de laborator și anatomice de afectare renală anterioară. Elementul fiziopatologic cheie este hipoperfuzia renală determinată de reducerea volumului sanguin efectiv asociată cu vasoconstricția arteriolelor renale.

La reducerea volumului sanguin eficient pot să contribuie:

- reducerea volumului circulant prin retenție în cavitatea peritoneală (ascită) și eventual în interstițiu (cu formare sau nu de edeme), paracentezele repetate, abuzul de diuretice, sângerările gastro-intestinale, tulburările digestive cu diaree și vărsături, aportul redus de lichide, insuficiența cardiacă;

- tulburările circulatorii extrarenale ca vasodilatația periferică (sub acțiunea unor factori umorali incomplet epurați de ficatul cu deficit funcțional), fenomenele de șunt, staza în circulația portală și splanhnică în condiții de hipertensiune portală.

Vasoconstricția arteriolelor renale este produsă de dezechilibrul unor factori vasoactivi umorali: angiotensină, catecolamine, endotoxine, vasopresină, kalikreină, peptide intestinale, falși neurotransmițători.

În SHR osmolaritatea urinară este crescută și natriureza redusă (< 10 mEq/l), datorită prezervării funcției tubulare. În timp, funcția tubulară se poate însă deteriora, cu scăderea capacității de a concentra urina (care devine izosmotică) și de a recupera sodiul (Na urinar depășește 10 mEq/l), afectarea tubulară putând merge până la NTA.

Diagnosticul diferențial al SHR trebuie făcut în principal cu NTA, în care oliguria se instalează brusc, există izostenurie, iar Na urinar este mai mare de 20 mEq/l. Diferențierea celor două entități clinice este adesea dificilă dacă nu există o cauză evidentă de scădere a volumului sanguin (hemo-

ragie masivă, diureză excesivă etc.). Valoarea redusă a presiunii blocate în capilarul pulmonar sugerează azotemie prerenală și necesitatea administrării de cristaloide sau albumină umană.

Evoluția clinică a SHR este în majoritatea cazurilor spre insuficiență renală progresivă în 1-2 săptămâni, după care survine decesul. Recuperarea renală este mai puțin probabilă la pacienții cu ciroză alcoolică decât la aceia cu hepatită cronică virală. Decesul se datorează rareori insuficienței renale și mai frecvent insuficienței multiorganice care se produce înainte ca valorile creatininei să ajungă la 10 mg%.

Tratamentul este în principal conservator și cu rezultate nesatisfăcătoare. El include: corectarea hipovolemiei cu soluții izotone, cristaloide, albumină, dextran; corectarea tulburărilor hidroelectrolitice; dietă hipoproteică, bogată în glucide și aminoacizi cu lanțuri scurte; tratamentul infecției, al encefalopatiei hepatice și al hemoragiilor digestive, dacă acestea există. Se vor evita medicamentele care afectează hemodinamica renală sau sunt nefrotoxice (diuretice, AINS, aminoglicozide). Paracenteza în cantități reduse (1-2 l) crește debitul cardiac și urinar, probabil prin scăderea presiunii exercitate pe vena cavă inferioară; este de preferat să se asocieze cu expansiunea volumului plasmatic prin administrarea de albumină. Efectul favorabil al hemodializei se bazează pe îndepărtarea excesului de lichid și ameliorarea tulburărilor hidroelectrolitice; în caz de hipotensiune arterială se preferă hemofiltrarea.

Șuntul peritoneo-venos (Le Veen) produce supraviețuiri de 1 - 3 ani la pacienți cu SHR. Alte măsuri încercate, dar fără rezultate semnificative, au fost analogi de prostaglandine E (misoprostol), inhibitori de tromboxan și dopamină în doze mici. Transplantul de ficat este în prezent singurul tratament curativ al SHR.

IRA DUPĂ CHIRURGIA CARDIOVASCULARĂ

IRA funcțională apare la un pacient din cinci, după o intervenție de chirurgie cardiovasculară; la aceștia, retenția azotată este moderată, diureza conservată și afectarea funcțională renală rapid reversibilă. O proporție redusă (5-8%) dezvoltă IRA cu substrat lezional, cel mai adesea ischemic, uneori precipitată de medicația vasoactivă (agoniști adrenergici). Mortalitatea în aceste condiții poate atinge 80% dacă se asociază decompensare cardiacă ireversibilă sau șoc septic; ea este favorizată de vârsta înaintată a pacienților, pre existența unor leziuni renale, durata lungă a actului operator și a circulației extracorporeale (risc de debit scăzut, hipoxie, acidoză), persistența unui deficit inotrop postoperator (din cauza perturbărilor electrolitice, acidobazice și biochimice la care este expus cordul în timpul intervenției). Unii autori pledează în aceste situații pentru instituirea precoce a dializei, cu ultrafiltrare energetică, alături de măsuri intensive de susținere și reechilibrare hemo-

dinamică, hidroelectrolitică, nutritivă și combatere a complicațiilor, ca elemente susceptibile de a ameliora prognosticul vital.

IRA POSTCHIRURGICALĂ

Este de cele mai multe ori de tip prerenal și este o situație relativ frecventă. Ea apare în condiții de hipovolemie, de obicei prin pierderi de sânge în timpul sau după actul operator (uneori anterioare) și pierderi de fluide prin tuburile de dren și/sau sonde (nazogastrică, vezicală), insuficient compensate prin administrarea intravenoasă de soluții electrolitice, coloidale, plasmă, sânge etc., la pacienți la care aportul per os este de cele mai multe ori sistat sau insuficient. În situațiile semnalate se adaugă febra, infecțiile, insuficiența cardiacă etc. Condițiile care determină IRA postchirurgicală, observate la timp, sunt cel mai adesea rapid corectabile, și rar evoluează către NTA ischemică. NTA toxică poate să apară legată mai ales de antibioticele nefrotoxice, uneori de substanțele de contrast radiologice etc. Rareori în IRA intervin și cauze postrenale: sondă vezicală, intervenții urologice, erori operatorii etc.

IRA DUPĂ TRANSPLANTUL RENAL (vezi și capitolul respectiv)

Se poate datora unor cauze *imunologice* (reacții de respingere a alogrefei: supraacută, hiperacută întârziată, acută accelerată, acută) sau *ischemiei* (mai ales când grefa provine de la cadavru, legată de starea prelungită de șoc a donatorului înainte de deces sau cu perioada prea lungă de ischemie a grefonului după prelevare). IRA evoluează, cel mai frecvent, ca un rinichi de șoc, cu NTA și anurie de una sau mai multe săptămâni, urmată de recuperare funcțională parțială sau completă.

IRA DIN GLOMERULONEFRITE (GN) ȘI VASCULITE (vezi și capitolele respective)

Aproximativ 10% din cazurile de IRA sunt produse de glomerulonefrite. Mecanismul de producere al IRA în bolile glomerulare inflamatorii include scăderea FG prin obliterarea și compresia capilarelor glomerulare de către celule inflamatorii, afectarea vasculitică a vaselor mici, precum și modificările de tonus vascular. Celulele endoteliale lezate eliberează endoteline vasoconstrictoare, iar hemoglobina, cu o mare afinitate pentru oxidul nitric, prezentă în tubii renali, determină vasoconstricție cu hipoxie la nivelul medularei, urmată de necroză tubulară acută.

Anuria completă se întâlnește în GN fulminante, mai ales în boala cu anticorpi anti-MBG. La pacienții cu anurie și IRA trebuie exclusă în primul rând obstrucția bilaterală sau ocluzia arterei renale, pacienții cu NTA

fiind mai frecvent oligurici. IRA cu semilune la PBR a fost descrisă în GN mezangială cu IgA, în GN mezangiocapilară (inclusiv în cadrul unei crioglobulinemii mixte esențiale), în GN membranoasă și, rar, în purpura Henoch-Schönlein și în GN în context infecțios, inclusiv în endocardita bacteriană.

IRA DIN SINDROMUL NEFROTIC (vezi și capitolul respectiv)

IRA se poate dezvolta în medie la 30 de zile după debutul SN și poate fi ireversibilă, în cazurile cu proteinurie severă (până la 10 g/zi) și hipoalbuminemie importantă. La PBR, cei mai mulți bolnavi au GN mezangiocapilară sau glomeruloscleroză focală și segmentară, doar o mică parte prezintă leziuni glomerulare minime. NTA se întâlnește la 60% dintre pacienții cu SN și IRA.

Patogenia IRA în SN implică factori multipli: hipovolemia, determinată de scăderea presiunii oncotice plasmatice datorită hipoproteinemiei și agravată uneori și de alți factori (diuretice, vărsături, diaree, hemoragii); scăderea FG, prezentă mai ales în SN cu inflamație glomerulară și mai puțin la cei cu SN cu leziuni glomerulare minime; obstrucția intratubulară prin cilindrii hialini și edemul inflamator în nefrite interstițiale; hipercoagulabilitatea generatoare de tromboză de venă renală. La patogenia IRA pot contribui, de asemenea, infecțiile, septicemia, diferitele nefrotoxice, inclusiv substanțele de contrast radiologice.

Tratamentul eficient impune îndepărtarea oricărui factor precipitant (hipovolemie, AINS). Hipovolemia trebuie corectată, de preferat, în condiții de monitorizare a presiunii venoase centrale. Unii autori recomandă albumină umană 20% 0,5-1 g/kg corp la 1-2 ore, capabilă să crească volemia cu 15-30 %, dar cu eficiență tranzitorie și cu risc de HTA și EPA. Se recomandă îndepărtarea excesului de lichide prin HF sau UF, mai ales la pacienții cu edeme masive și oligurie severă. Tratamentul energetic al supraîncărcării volemice la acești bolnavi scade presiunea interstițială intrarenală, contribuind la remiterea insuficienței renale. Se pot folosi, de asemenea, diuretice de ansă asociate cu albumină, cu posibil efect advers, hipopotasemia severă.

IRA DIN NEFRITELE INTERSTIȚIALE ACUTE (NIA) (vezi și capitolul respectiv)

Aproximativ 15-20% din IRA sunt cauzate de NIA. În majoritatea cazurilor IRA evoluează cu diureză conservată și potențial mare de reversibilitate completă, cu sau fără recurgere la tratament dialitic. Leziunile glomerulare sunt absente sau limitate, dominând cele interstițiale (edem și infiltrat inflamator cu limfocite și uneori granulocite) și tubulare (nefrită tubulo-interstițială acută), cu afectarea funcției tubulare.

NIA indusă de medicamente implică cel mai frecvent β -lactaminele și AINS și, în unele cazuri, sulfonamidele, rifampicina, diureticele (furosemid și mai ales tiazide, în special dacă se asociază triamteren), cimetidina, alopurinolul. IRA este adesea non-oligurică și necesită dializă la aproximativ o treime dintre pacienți. Se poate asocia acidoza hipercloremică și scăderea capacității de concentrare a urinei, care poate persista luni de zile după vindecarea IRA. Majoritatea pacienților se recuperează complet. O mică parte pot deceda în faza acută, mai ales din cauza bolii inițiale (care a decis utilizarea medicamentului). Scăderea persistentă a funcției renale se constată îndeosebi la vârstnici, la cei cu IRA prelungită, cu infiltrat inflamator difuz și la cei cu granuloame interstițiale. În practică se recomandă tratament cu cortizon, dar eficiența acestui tratament este discutabilă; unii autori consideră utilă o cură scurtă de prednison în doze mari, în cazurile de NIA demonstrată bioptic, dacă IRA a persistat mai mult de o săptămână după îndepărtarea factorului declanșator, dacă nu s-a obținut răspuns după 3 - 4 săptămâni de tratament convențional.

IRA de severitate variabilă apare frecvent în **NIA asociată infecțiilor**. Substratul este o pielonefrită acută, fie în cadrul unei septicemii cu invazie bacteriană directă a parenchimului renal, fie având ca sursă chiar tractul urinar.

IRA prin leziuni interstițiale poate să apară și în bolile sistemice, uneori ca manifestare inițială (LES, sindrom Sjögren, sarcoidoză etc.) și în cele limfoproliferative (de obicei prin infiltrarea masivă a rinichilor cu celule maligne, dar și prin obstrucție ureterală, hiperuricemie, hipercalcemie etc.), în general cu recuperare rapidă a funcției renale după tratament specific.

NIA idopatiche asociate cu uveită/irită uni- sau bilaterală (așa-zisul sindrom reno-ocular sau nefrită tubulo-interstițială cu uveită) se întâlnesc mai ales la adolescente și femei adulte cu insuficiență renală ușoară.

ALTE STĂRI PATOLOGICE CARE POT DETERMINA IRA

Rabdomioliza acută, descrisă la bolnavii politraumatizați în cadrul sindromului de strivire (*crush - syndrom*), produce IRA în principal prin depunerea mioglobinei în tubii renali. IRA apare la o treime din pacienții cu rabdomioliză și se asociază cu hiperpotasemie, hiperfosfatemie, precum și cu o creștere disproporționată a creatininei față de uree. IRA este de tip hipercatabolic, cu oligoanurie prelungită. Hipovolemia crește nefrotoxicitatea mioglobinei, iar nucleul hemic, disociat de mioglobină la pH acid, deprimă transportul tubular. CID constituie frecvent un factor patogenetic adițional.

Prevenirea sau atenuarea leziunilor renale se realizează prin corectarea tulburărilor hemodinamice, creșterea fluxului urinar prin diuretice, alcalinizarea urinei, iar la nevoie epurare extracorporeală (plasmaferază, dializă) pentru îndepărtarea mioglobinei. Prognosticul este rezervat, procentul de ireversibilitate fiind mare (20-80%) și dependent de etiopatogenie (deosebit

de sever în sindromul de strivire, șoc caloric, eclampsie, intoxicații severe, inclusiv intoxicația alcoolică etc.).

Intoxicația cu ciuperci. IRA după ingestia de ciuperci toxice (*Amanita*, *Galerina* sau *Cortinarius*) se asociază frecvent cu hipotensiune arterială, icter și febră. Mortalitatea poate atinge sau depăși 50% în cazurile severe. Mecanismul afectării renale nu este bine cunoscut; un constituent toxic (ciclopeptid-amatoxin) este direct nefrototoxic, dar depleția volemică și insuficiența hepatică contribuie la constituirea suferinței renale. Anatomicopatologic aspectul este de necroză tubulară acută, uneori cu infiltrat interstițial asociat. Dializa prelungită este de regulă necesară, iar sechelele funcționale după vindecare relativ frecvente.

Arsurile determină IRA prin pierderea masivă de plasmă la nivelul suprafeței arse cu hipovolemie și depleție proteică, la care se adaugă acțiunea toxinelor resorbite asupra tubilor. Circumstanțe agravante sunt: suprafața mare de piele afectată (când depășește o treime din suprafața corporală, IRA apare la cel puțin 2/3 din cazuri), catabolismul azotat intens, persistența îndelungată a stării de șoc, complicațiile infecțioase.

Efortul fizic în mediul cald poate determina hiperpirexie, hiperventilație, greață, vărsături, crampe, ataxie, vorbire incoerentă, hipotensiune arterială, colaps și IRA oligurică. Probele de laborator arată hemoconcentrație, hipernatremie, hipocalcemie, creșterea transaminazelor, aldolazei, creatinkinazei. În cazuri severe se produce rhabdmioliză, mioglobinurie, CID. Examenul urinei arată proteinurie și cilindri granuloși. IRA este determinată de hipovolemie, hipotensiune arterială, eventual CID, toate conducând la necroză tubulară acută. Prezența insuficienței multiple de organ determină prognosticul. Tratamentul constă în corectarea rapidă a temperaturii ambiante și a hipovolemiei.

Hipotermia, definită prin temperatură centrală de 35°C sau mai puțin, apare la persoane lipsite de adăpost și expuse la temperatura scăzută a mediului ambiant sau după ingestie masivă de alcool în timpul lunilor de iarnă. Odată cu instalarea hipotermiei, la nivelul tubilor renali se produce scăderea activității oxidative și a sensibilității la ADH, ducând la scăderea reabsorbției de Na și apă și creșterea fluxului de urină. IRA este produsă de hipovolemie, hipotensiune arterială, rhabdmioliză sau pancreatită acută și are ca substrat NTA. Tratamentul include măsuri de încălzire, dializă peritoneală sau hemodializă cu o temperatură a dializatului de 43-44°C și corectarea hipovolemiei. Încălzirea realizată doar extern poate precipita manifestările hipovolemiei, de aceea trebuie combinată cu măsuri de încălzire centrală.

IRA (cu substrate variate) a fost descrisă și în boli, precum: **mucormicoza** (infecție fungică oportunistă producând tromboze arteriale cu infarctizări, cu formare de colecții perirenale sau intrarenale determinând IRA oligurică, cu dureri lombare, febră, piurie mai ales la pacienți HIV +), **lepra** (necroză tubulară acută, mai rar glomerulonefrită cu semilune și depozite de

IgG și C₃), **kala-azar** (nefrită interstițială severă), **febra tifoidă** (leziuni toxice tubulare asociate cu infiltrat interstițial prin hemoliză intravasculară, mioglobinurie sau nefrită interstițială indusă de ciprofloxacina folosită în tratament).

Necroza corticală acută. Necroza corticală acută (NCA) este probabil cea mai catastrofală dintre toate tipurile de IRA. Prin ameliorarea asistenței medicale, această entitate a dispărut din țările civilizate, fiind semnalată practic numai în țările tropicale. Cel mai frecvent ea apare *ca o complicație a sarcinii* (avort septic, *abruptio placentae*, hemoragii post partum, eclampsie, retenția produsului de concepție, infecție pelvină, sepsis). *Cauze nonobstetricale* sunt: mușcătura de șarpe; sindromul hemolitic-uremic; rejețul de grefă; pancreatitele; gastroenteritele; septicemiile; traumatismele; medicamentele ce produc hemoliză intravasculară.

Caracteristice sunt oligoanuria prelungită (săptămâni sau luni, uneori definitivă) și manifestările legate de pierderea masivă de sânge (paloarea, hipotensiunea) sau de o stare septică fulminantă (febră, leucocitoză). În unele cazuri, în funcție de contextul etiologic, apar hematurie masivă, dureri lombare, manifestări hemoragipare cutanate (purpură, echimoze), icter, hipertensiune necorectabilă prin hemodializă (poate fi un element cheie de diagnostic). La multe din persoanele care au supraviețuit a fost semnalată hipertensiune accelerată sau malignă. Recuperarea funcției renale se realizează în puține cazuri (15%), este extrem de lentă (dependentă de masa de țesut cortical renal viabilă) și, de regulă, incompletă, multe din acestea evoluând ulterior cu deteriorarea progresivă a funcției renale reziduale până la nivel uremic. În cele mai multe cazuri se produce decesul sau se impune dializa definitivă.

Diagnosticul trebuie suspectat la toți pacienții cu perioade prelungite de oligoanurie și, pentru precizare, necesită cel mai adesea PBR. Calcificările în "șină de tramvai" sau în "coajă de ou" decelate radiologic sau ecografic sunt specifice pentru NCA, dar apar la un număr mic de cazuri. La TC se constată, în fazele precoce, lipsa fixării agentului de contrast la nivelul corticalei renale cu fixare la nivelul medulei și absența excreției renale, iar în fazele tardive, calcificări corticale (cu o sensibilitate superioară radiografiei renale simple sau ecografiei).

Morfopatologic, rinichii sunt de dimensiuni normale; histologic se constată necroză corticală focală sau difuză, trombi de fibrină în capilarele glomerulare, necroză fibrinoidă la nivelul vaselor, calcificări și hemoragii corticale. Unele zone din regiunea subcapsulară sau juxtamedulară pot rămâne viabile, hipertrofierea lor ulterioară fiind responsabilă de reluarea parțială a funcției renale.

Mecanismul producerii NCA include constricția vaselor mici (endotelină etc.), toxicitatea directă asupra endoteliului capilar și coagularea intravasculară. În sarcină există o sensibilitate crescută a vaselor renale la factori vasoconstrictori (determinată de hormonii sexuali) și o stare de hipercoagulabilitate (prin niveluri crescute de fibrină și factori VII, VIII și X cuplate cu scăderea activității fibrinolitice).

BIBLIOGRAFIE SELECTIVĂ

- ALEJANDRO V. et al - Mechanisms of Filtration Failure during Post-ischaemic Injury of the Human Kidney, *J. Clin. Invest.* 95:820, 1995.
- BRADY H. R. et al - Acute Renal Failure in The Kidney, ed. a 5-a, Brenner, B. M. (ed.), Philadelphia, Saunders, 1996, p. 1 250.
- BRADY H. R., BRENNER B. M. - Acute Renal Failure. In Harrison's Principles of Internal Medicine, ediția a 14-a, vol. 2, International Edition, McGraw-Hills, 1998, p. 1 504.
- BRENNER B. M., LAZARUS J. M. (eds.) - Acute Renal Failure ed. a 3-a, Churchill Livingstone, New York, 1993.
- CIOCÂLTEU AL., MARIA MĂNESCU - Insuficiența renală acută. În Ciocâlțeu Al., Nefrologie, ed. a 2-a, București, InfoMedica, 2001, p. 697.
- COVIC M., UNGUREAN G. - Insuficiența renală acută, În Terapeutică medicală, Polirom, Iași, 2000, p. 438.
- DRUML W. - Nutritional Support in Acute Renal Failure, in Mitch W. E.; Klahr S. (eds.), Handbook of Nutrition and the Kidney, Philadelphia, J. B. Lippincott, 1998, p. 213.
- FABER M. D. et al - The Differential Diagnosis of Acute Renal Failure. In Brenner. B. M.; Lazarus. J. M. (eds.) - Acute Renal Failure ed. a 3-a, Churchill Livingstone, New York, 1993, p. 133.
- GHERMAN-CĂPRIOARĂ MIRELA, PATIU I. M., RĂCĂȘAN SIMONA - Insuficiența renală acută. In Ursea N. (sub red.) - Nefrologie clinică, București, Fundația Română a Rinichiului, 2001, p. 507-534.
- MITCH E. W. - Acute Renal Failure in Cecil Textbook of Medicine, ed. a 21-a, Philadelphia, Saunders, 2000, p. 567.
- RATCLIFFE P. J. - The Pathophysiology of Acute Renal Failure. In Oxford Textbook of Clinical Nephrology, Oxford Medical Publications, 1998, p. 1 531.
- RONCO C., BELLOMO R. - Renal Replacements Methods in Acute Renal Failure. In Oxford Textbook of Clinical Nephrology, Oxford Medical Publications, 1998, p. 1583.
- URSEA N. - Insuficiența renală acută. În Tratat de nefrologie, vol. 2 - Ursea N. (sub red.), București, Ed. Astraprint, 1994, p. 1 447.

CAPITOLUL XVIII

INSUFICIENȚA RENALĂ CRONICĂ

Prof. Dr. AL. CIOCĂLTEU, Dr. DANIELA RĂDULESCU

Definiție. Etiologie. Epidemiologie	549	Eritropoieza în IRC.....	563
Definiție	549	Activarea vitaminei D ₃ și tulburările metabolismului fosfocalcic	564
Epidemiologie. Etiologie. Factori de risc	549	Răsunetul metabolic al IRC.....	566
Patogenie.....	550	Metabolismul glucidelor ...	566
Mecanismele progresiei IRC.....	551	Metabolismul protidic	567
Glomeruloscleroza	552	Tulburările metabolismului lipidic	567
Hiperfiltrarea și creșterea presiunii glomerulare.....	552	Răsunetul digestiv al IRC	568
Hipertrofia	553	Cavitate bucală, faringe, esofag	569
Rolul HTA sistemice.....	553	Stomac și duoden	569
Proteinuria	554	Intestinul subțire	569
Dislipidemia	554	Colonul	570
Sinteză	554	Ficatul	570
Leziunile tubulointerstițiale	555	Ascita	570
Modificările adaptative tubulare	556	Abdomenul acut în uremie	570
Proteinuria	556	Complicațiile cardiovasculare în uremie și la dializați	571
Lipidele	556	Hipertensiunea arterială	571
Calciul și fosfații	556	Complicațiile cardiace	576
Scleroza vasculară	557	Hipertrofia ventriculară stângă	576
Fiziopatologia IRC	557	Boala coronariană ischemică	577
Tulburările metabolismului hidric și electrolitic în IRC	557	Insuficiența cardiacă congestivă	578
Echilibrul hidrosodat	557	Aritmiile.....	579
Potasiul	558	Pericardita	579
Alterarea metabolismului acidobazic	559	Endocardita bacteriană	580
Acidoza metabolică	559	Tulburările hematologice în IRC	580
Alterarea funcției de excreție a produșilor de degradare ai metabolismului celular	559	Sângerările și tulburările de coagulare în uremie	580
Ureea	559	Aspecte clinice	580
Creatinina	560	Patogenie	581
Sindromul uremic	561	Tratamentul sângerărilor din uremie	582
Modificările presiunii arteriale	562		

Anemia din IRC	582	Miopatia periferică	599
Etiopatogenie	582	Tulburările psihice	600
Tratament	584	Complicațiile pulmonare ale uremiei ..	600
Tratamentul cu eritropoie-		Plămânuț uremic	600
tină	585	Pneumonita uremică	601
Osteodistrofia renală	587	Pleurita (pleurezia) uremică ..	601
Etiopatogenie	588	Infecții	601
Osteita fibroasă	588	Modificări dermatologice în IRC	601
Boala cu turnover osos		Pruritul	601
scăzut	588	Xerosis	602
Amiloidoza de dializă	589	Modificări pigmentare	602
Tablou clinic	589	Fanerele	603
Manifestările osteoarticulare ..	589	Tulburări endocrine în IRC	603
Manifestările clinice aso-		Funcția tiroidiană	604
ciate, specifice hiperparati-		Axul STH-somatomedine ..	604
roidismului secundar	590	Tulburări sexuale în IRC	605
Osteopatia aluminică	590	Afectarea sistemului imunitar în IRC ..	606
Amiloidoza de dializă	590	Diagnosticul insuficienței renale cronice ..	608
Explorări de laborator în ODR ..	590	Diagnosticul clinic	609
Fosfatemia	590	Simptomatologia	609
Calcemia	591	Anamneza	609
Fosfataza alcalină	591	Examenul obiectiv	610
PTH-ul seric	591	Diagnosticul bioumoral. Stadia-	
Vitamina D ₃	591	lizare	610
Aluminemia plasmatică ..	591	Creșterea valorilor retenției	
Alte explorări în ODR	592	azotate	610
Examenul radiologic	592	Stadializarea IRC	612
Scintigrama osoasă	592	Examenul de urină	613
Măsurarea conținutului mi-		Explorări sanguine	614
neral al osului	592	Diagnosticul imagistic	615
Profilaxia și tratamentul ODR ..	593	Diagnosticul etiologic	615
Hiperparatiroidismul secundar ..	593	Tratamentul conservator al IRC	616
Profilaxia hiperparatiroidis-		Profilaxia progresiei IRC ..	616
mului secundar	593	Dieta	616
Tratamentul hiperparatiroi-		HTA	617
dismului secundar manifest ..	595	Tratamentul tulburărilor me-	
Profilaxia și tratamentul		tabolismului fosfocalcic ..	617
afectării osoase induse de		Tratamentul tulburărilor me-	
aluminii	596	tabolismului acidului uric ..	617
Terapia afectării osoase cu		Tratamentul conservator pro-	
turnover scăzut de cauză		priu-zis	617
nonaluminică	597	Identificarea și tratarea cau-	
Terapia amiloidozei de dia-		zelor reversibile care pot	
liză	597	agrava IRC	618
Tulburări neurologice și psihice în		Măsuri specifice de trata-	
IRC	597	ment conservator în uremie ..	623
Encefalopatia uremică	598	Alte măsuri	627
Polineuropatia uremică	598	Nutriția uremicilor	628
Mononevrita	599		

Cauzele malnutriției uremice	628	Necesarul energetic	630
Aprecierea stării de nutriție	628	Necesarul de lipide	630
Dieta hipoproteică	629	Necesarul vitaminic	630
		Bibliografie selectivă	630

1. DEFINIȚIE. ETIOLOGIE. EPIDEMIOLOGIE

Definiție. Insuficiența renală cronică (IRC) este un sindrom definit prin diminuarea progresivă și ireversibilă a ratei filtrării glomerulare (RFG) și creșterea creatininemiei. De obicei este urmarea evoluției bolilor cronice renale bilaterale; uneori IRC survine după o afecțiune acută (exemplu necroza corticală bilaterală), după nefrectomie de necesitate (pionefroză liti-zică) sau accidentală a unui rinichi unic chirurgical. IRC terminală (IRCT) definește stadiul tardiv al IRC în care - în afara metodelor de epurare extrarenală - supraviețuirea nu este posibilă.

EPIDEMIOLOGIE. ETIOLOGIE. FACTORI DE RISC

IRC este o boală destul de frecventă în populație.

În România, incidența cazurilor noi este de 125-160 cazuri/milion populație (2 900 - 3 700 bolnavi depistați/an). Circa 65-75/milion populație/an necesită tratament de supleere renală (hemodializă, dializă peritoneală, transplant renal etc.). În anul 1999 aproximativ 3 400 pacienți (148/milion populație) erau în tratament prin una din metodele de epurare extrarenală.

În Statele Unite, conform USRDS (United States Renal Data System), în 1996 aproximativ 290 000 pacienți se aflau în tratament pentru IRC; incidența cazurilor noi cu IRC a fost, în același an, de 75 000.

TABELUL I

Cauzele IRC (conform USRDS 1996 Annual Report)

Diabet zaharat	39%
HTA	28%
Glomerulonefrite primare și secundare	13%
Nefropatii interstițiale și pielonefrite cronice	4%
Boli chistice și afecțiuni congenitale renale	4%
Neoplazii/tumori	2%
Necunoscute	4%
Altele	3%
Neraportate	3%

Peste 60% din *cauzele IRC* (tabelul I) sunt reprezentate de diabetul zaharat și hipertensiunea arterială (HTA). Dintre glomerulonefrite, cele mai frecvente care evoluează spre IRC sunt: glomeruloscleroza, glomerulonefrita membranoproliferativă și glomerulonefritele lupice; incidența IRC datorată glomerulopatiilor poate fi subapreciată deoarece examenul bioptic nu este practicat în toate cazurile și astfel rămân subdiagnosticate.

Excluzând diabetul și HTA, care pot evolua către IRC la orice vârstă, celelalte cauze au predilecție pentru o anumită categorie de vârstă. Cele mai frecvente afecțiuni sub 40 ani sunt: glomeruloscleroza focală, lupusul eritematos sistemic, purpura Henoch-Schönlein, afecțiunile congenitale și ereditare (agenezie renală, nefropatie obstructivă, sindrom Alport, nefropatie de reflux). La grupa de vârstă 40-55 ani predomină boala polichistică renală (BPR), glomerulonefrita membranoasă, glomerulonefrita membranoproliferativă, sclerodermia, sindromul hemolitic-uremic. Peste 55 ani, cauzele cele mai frecvente ale IRC sunt: nefritele interstițiale, nefropatia analgetică, amiloidoza, mielomul multiplu, granulomatoza Wegener.

Principalii *factori de risc* ai IRC sunt: vârsta, rasa, sexul și antecedentele familiale.

Incidența IRC crește cu vârsta: între 20-44 ani este de 91 cazuri/milion populație, iar între 65-74 ani de 680 cazuri/milion populație. Excepție fac diabeticii: peste 66% din cazuri evoluează spre IRC mult înaintea vârstei de 64 ani.

Riscul dezvoltării IRC este de 3 ori mai mare la rasa neagră decât la cea albă; negrii au risc de circa 6 ori mai mare de a dezvolta IRC datorată HTA decât albi; incidența glomerulosclerozei segmentare și focale (GSFS) datorate abuzului de droguri și nefropatiei din SIDA este de 10 ori mai mare la negri decât la albi. GSFS este cauza cea mai frecventă de IRC la negri.

IRC este mai frecventă la sexul masculin (56% din cazuri); dintre cauzele IRC, unele sunt mai frecvente la sexul feminin: diabetul zaharat tip II, nefritele interstițiale, lupusul eritematos sistemic, sclerodermia, sindromul hemolitic-uremic sau purpura trombotică-trombocitopenică.

Riscul IRC este mai mare la diabeticii care au antecedente familiale de nefropatie diabetică sau de HTA esențială; riscul IRC este mai mare la pacienții cu antecedente heredocolaterale de boală renală ereditară (sindrom Alport, BPR, boală Fabry, scleroză tuberoasă, siclemie, glicogenoze, cistinoză, oxaloză etc.).

2. PATOGENIA IRC

La majoritatea bolnavilor cu leziuni renale bilaterale, evoluția se face spre IRCT chiar dacă boala inițială se află în remisiune. Ritmul redu-

cerii RFG depinde de boala de fond și de elementele supraadăugate (HTA, proteinurie importantă, afecțiuni coexistente). Declinul funcției renale se produce linear la pacienți cu IRC datorată glomerulonefritelor cronice, nefropatiilor tubulointerstițiale cronice sau nefropatiei diabetice. Pacienții cu boală polichistică renală au mult timp funcția renală stabilă; când se suprapune insuficiența renală, aceasta progresează într-o manieră nonlineară, rapidă. La unii pacienți cu o boală cronică, funcția renală se menține mulți ani stabilă; este cazul nefrosclerozei hipertensive la care sunt controlate valorile TA, în special diastolice, sau al uropatiei obstructive la care s-a ridicat obstrucția.

Rata progresiei IRC depinde de boala de fond: pacienții cu glomerulonefrite cronice și cei cu boală polichistică renală evoluează mai rapid spre IRCT decât cei cu nefroscleroză hipertensivă sau cei cu nefropatii tubulointerstițiale cronice.

Prezența și severitatea proteinuriei și/sau a HTA grăbesc declinul funcției renale, indiferent de boala de bază. Exemplul cel mai bun îl reprezintă nefropatiile tubulointerstițiale cronice care evoluează lent către IRC; supraadăugarea glomerulosclerozei segmentare și focale și a proteinuriei masive produce evoluție rapidă către IRCT. *Proteinuria este considerată cel mai fidel indicator de prognostic; severitatea ei se corelează cu rata declinului funcției renale.* Alți factori - vârstă, sex, teren genetic - pot influența evoluția nefropatiilor cronice, dar sunt de mai mică importanță.

MECANISMELE PROGRESIEI IRC

Progresia bolilor renale cronice către IRC este încă incomplet elucidată (tabelul II). Clasic, două teorii încercau să explice evoluția inevitabilă către IRCT a unei afecțiuni cronice renale: *teoria nefronului intact și teoria nefronului patologic.* Prima teorie considera că doar o parte din nefroni sunt afectați de boala primară renală, restul rămân intacti și funcționează normal. Pe măsură ce procesul patologic inițial avansează se distruge progresiv din nefroni. Această teorie a fost susținută în principal de existența pe examenele microscopice de biopsie renală a pacienților cu boli cronice de zone de țesut renal nealterat, fiind valabilă în unele pielonefrite cronice. În prezent ea este utilă în practica curentă pentru a stadializa IRC. Teoria nefronului patologic susține alterarea tuturor nefronilor în grade variabile, fiind și ea susținută de majoritatea studiilor anatomopatologice care evidențiază modificări nu numai în toți nefronii, dar și la nivelul tuturor segmentelor nefronului; conform acestei teorii, urina finală este rezultatul proceselor la nivelul fiecărui nefron alterat.

Ipoteza actuală a progresiei bolilor renale cu IRC este o combinație a primelor două. Ea susține că progresia către IRCT nu se datorește leziunilor morfologice ale bolii inițiale, ci în principal mecanismelor de adaptare compensatorie a rinichiului, care încearcă (inițial chiar reușesc) să

normalizeze funcția renală; ulterior, respectivele mecanisme pot fi considerate de maladaptare, distrugând nefron după nefron. Pierderea masei de nefroni se datorează inițial afecțiunii primare renale. Ea este urmată de o hipertrofie anatomică și funcțională a nefronilor restanți. Acest proces reușește să restabilească RFG prin creșterea coeficientului de filtrare per nefron și a presiunii intraglomerulare ca urmare a vasodilatației preferențiale la nivelul arteriolei aferente. Cresc, de asemenea, procesele de reabsorbție și secreție tubulară per nefron. În timp, suprasolicitarea nefronilor duce la alterări la toate nivelele. *Glomeruloscleroza, leziunile tubulointerstițiale și scleroza vasculară* sunt procese într-o strânsă interdependență care reprezintă *mecanismele de adaptare ("maladaptare") compensatorie* ale rinichiului și care sunt responsabile de progresia către IRC. Ele trebuie evaluate împreună și nu izolat pentru a aprecia prognosticul unei nefropatii.

TABELUL II

Factorii principali care contribuie la progresia IRC

Hipertensiunea sistemică și intraglomerulară
Proteinuria
Hipertrofia glomerulară
Depozitele intrarenale de fosfat de calciu
Hiperlipidemia
Dieta hiperproteică

GLOMERULOSCLEROZA

Mai mulți factori sunt considerați inițiatori ai glomerulosclerozei: hipertrofia și hiperfiltrarea glomerulară, proteinuria, dislipidemia. Acești factori determină interacțiuni între celulele proprii ale glomerulului (endoteliale, mezangiale, epiteliale) și celule ce infiltrează glomerulul în situația injuriei sale (monocite, trombocite etc.), cu eliberarea unei multitudini de mediatori (inclusiv factori de creștere), care alterează funcția și fenotipul celulelor glomerulare și conduc la creșterea matricei extracelulare și, în final, la glomeruloscleroză.

Hiperfiltrarea și creșterea presiunii glomerulare. Mamiferele au o cantitate de țesut renal de 10 ori mai mare decât le este necesară pentru a asigura homeostazia hidroelectrolitică și acido-bazică; reducerea experimentală a masei de nefroni funcțional activi (NFA) la >20% din numărul inițial nu produce simptomatologie de boală uremică, cu condiția ca acești nefroni restanți să rămână integri. Dar în evoluție apar leziuni de scleroză focală, care vor distruge treptat nefronii restanți; cauza este reprezentată de mecanismele de adaptare compensatorie care suprasolicită nefronii restanți.

După extirparea a < 80% din parenchimul renal, primul mecanism compensator are loc în hemodinamica microcirculației glomerulare și constă

în scăderea rezistenței vasculare *preglomerulare*, ceea ce va duce la creșterea fluxului glomerular și a presiunii hidrostatice *transglomerulare*, cu apariția *hiperfiltrării*. Mecanismul are efecte benefice prin aducerea RFG la valori apropiate celor anterioare extirpării de NFA, dar persistența acestei hipertensiuni intrarenale lezează capilarele și distruge nefronii; se produc leziuni de glomeruloscleroză care evoluează în paralel cu proteinurie progresivă și cu declinul funcției renale. Ipoteza hiperperfuziei/hiperfiltrării demonstrată în multe modele experimentale a fost și încă este în atenția cercetătorilor, întrucât ea are implicații terapeutice promițătoare: reducerea presiunii transcapilare ar reduce amploarea glomerulosclerozei și a proteinuriei și ar încetini declinul funcției renale. Există două modalități dovedite și în clinică de a avea efect de încetinire a evoluției către IRC:

- *administrarea de inhibitori ai enzimei de conversie a angiotensinei (IEC)*; aceștia au două mecanisme de acțiune: reduc presiunea arterială sistemică, deci și pe cea din artera renală și scad presiunea arterială *postglomerulară* (presiunea din arteriola eferentă este controlată de angiotensina II, iar IEC scad producția de angiotensină II); astfel, IEC scad presiunea transcapilară;

- RFG crește foarte mult și în cazul ingestiei excesive de proteine; reducerea hipertensiunii intrarenale se poate realiza prin *dietă hipoproteică*; dieta hipoproteică scade producția de angiotensină II (AG II) și rezistența arteriolară eferentă.

În clinică, ipoteza hiperfiltrării glomerulare nu a fost confirmată până în prezent decât în nefropatia diabetică; în celelalte boli cronice renale ea rămâne încă speculativă, existând atât studii pro cât și contra. Eficacitatea IEC și a dietei hipoproteice în diminuarea ratei de progresie a IRC face însă ca această ipoteză să fie acceptată de majoritatea autorilor.

Hipertrofia. Nefrectomia unilaterală produce așa-numita *hipertrofie compensatorie* pe rinichiul controlateral; în primele luni după nefrectomie cresc valorile retenției azotate și ale presiunii arteriale sistemice având ca rezultat hiperfiltrarea per nefron restant. Reducerea aportului proteic și administrarea de IEC previn hipertrofia compensatorie. Glomeruloscleroza progresează mai rapid când hipertensiunea intrarenală se "complică" cu hipertrofia compensatorie.

Rolul HTA sistemice. HTA apare frecvent ca rezultat al reducerii NFA și este dovedit că este un factor de accelerare a progresiei către IRCT. În mod normal, fenomenul de autoreglare a circulației glomerulare previne transmiterea HTA către capilarele glomerulare prin vasoconstricție arteriolară aferentă; la pacienții cu boli renale cronice, autoreglarea circulației capilare glomerulare este alterată. În modelele experimentale după ablație renală, se produc vasodilatația arteriolei aferente și pierderea autoreglării; restricția proteică restabilește tonusul arteriolei aferente și autoreglarea, încetinind progresia glomerulosclerozei.

HTA sistemică acționează sinergic cu hipertrofia și hipertensiunea glomerulară în producerea glomerulosclerozei și controlul ei prin mijloace farmacologice încetinește evoluția către IRCT. Un pacient renal cu HTA are un prognostic mai prost decât unul normotensiv: un hipertensiv evoluează de 2 ori mai repede către IRC terminală decât un normotensiv. Este dovedită, de asemenea, o strânsă corelație între presiunea arterială diastolică și rata creșterii creatininemiei în timp.

Efectul nefast al HTA sistemice la pacienții cu nefropatii cronice contrastează cu situația pacienților cu HTA esențială, la care declinul funcției renale se face lent și tardiv (în absența apariției HTA accelerate); la aceștia din urmă există atât vasoconstricție la nivelul circulației periferice cât și la nivel renal. Vasoconstricția aferentei ar preveni transmiterea presiunii sistemice crescute capilarelor glomerulare.

Proteinuria joacă un rol important în inițierea glomerulosclerozei. Reducerea sa prin manevre dietetice (dietă hipoproteică) sau farmacologice (IEC) atenuază glomeruloscleroza. Proteinuria se datorează disrupției (alterării) permselectivității atât electrice cât și dimensionale a membranei bazele glomerulare.

Hiperfiltrarea glomerulară de proteine secundară alterării permselectivității poate conduce la glomeruloscleroză prin mai multe mecanisme. Transsudarea de proteine plasmatică în spațiul endotelial și subendotelial inițiază hialinoză glomerulară care, la rândul ei, duce la îngustarea și obliterarea capilarelor glomerulare. Creșterea fluxului de macromolecule în spațiul mezangial, unde acestea sunt captate și metabolizate, duce la expansiunea mezangiului. Creșterea permeabilității glomerulare pentru proteine produce leziuni funcționale și structurale și ale celulelor epiteliale glomerulare, ceea ce ar crește și mai mult permeabilitatea pentru macromolecule creând astfel un cerc vicios. Scăderea proteinuriei prin administrarea de IEC ar explica efectul favorabil al acestor medicamente asupra leziunilor renale și a progresiei către insuficiență renală.

Dislipidemia - întâlnită de regulă în glomerulopatiile care evoluează cu sindrom nefrotic - poate produce glomeruloscleroză și fibroză tubulointerstițială. Ipotetic, acumularea de LDL în mezangiu ar duce la modificări inflamatorii în glomerulii hipertrofiați, iar LDL modificate ar avea efect direct citotoxic asupra celulelor endoteliale, epiteliale și mezangiale. Această ipoteză este discutabilă, un argument major contra ei fiind faptul că persoanele cu hiperlipoproteinemii primare dezvoltă rar o afecțiune renală. În plus efectul terapiei hipolipemiente este minim asupra progresiei IRC.

Sinteză. Glomeruloscleroza este evenimentul final al interacțiunii dintre celulele glomerulare alterate funcțional și structural și mediatorii eliberați în cursul unei injurii renale. La producerea și amplificarea sa participă toate structurile glomerulare și factorii implicați în progresia glomerulosclerozei (hiperfiltrarea, HTA, proteinuria etc.).

Celulele endoteliale sunt primele afectate de o injurie glomerulară; se produce edemațierea stratului endotelial cu detașarea membranei bazale.

Celulele endoteliale își pierd proprietățile anticoagulante (cu aderarea și agregarea de trombocite), exprimă molecule de adeziune la suprafața celulară (cu infiltrarea capilarelor glomerulare cu celule inflamatorii), eliberează factori proagreganți, proinflamatori și mitogeni. Aceste evenimente stimulează proliferarea mezangiului și inițiază glomeruloscleroza prin hialinoză glomerulară, cu îngustarea și ocluzia - în final - a capilarelor glomerulare.

Alterările mezangiale continuă lanțul progresiei glomerulosclerozei. Fenomenele de mezangioliză, acumularea de macromolecule ce "sufocă" mezangiul duc inițial la hiper celularitate mezangială, apoi la scleroză mezangială; și aici participă mediatori proinflamatori și factori promotori ai creșterii celulare. Expansiunea mezangiului produce ischemie glomerulară.

Leziunile stratului epitelial (denudarea membranei, balonizări citoplasmice) favorizează, în prezența hipertensiunii intraglomerulare, creșterea permeabilității pentru macromolecule și proteine care ajung în spațiul subendotelial. Celulele epiteliale participă la glomeruloscleroză și prin exprimarea de antigene din clasa a II-a ale complexului major de histocompatibilitate, prin eliberarea de factori chemotactici și prin sinteza de citokine proinflamatorii și proagregante și factori de creștere celulară.

În toate procesele de proliferare celulară glomerulară și glomeruloscleroză participă și trombocitele activate de leziunile glomerulare; acestea eliberează substanțe vasoactive și citokine, stimulează coagularea intraglomerulară (cu apariția de trombi intraglomerulari), activează monocitele și duc la eliberarea de factori de creștere. Monocitele par a fi celulele ce încheie lanțul evenimentelor ce duc la glomeruloscleroză. Activate de leziunile celulelor glomerulare sau de trombocite, monocitele eliberează o multitudine de mediatori, unii cu efect proinflamator sau efect de creștere celulară; secundar activării monocitelor/macrofagelor se produce infiltrarea glomerulară cu fibroblaste sau miofibroblaste.

Celulele glomerulare activate - inițial de injuria primară glomerulară (hemodinamică, mecanică, metabolică sau imunologică), ulterior de cascada de mediatori - sintetizează cantități crescute de componente ale matricei extracelulare: collagen, fibronectină și proteoglicani, ducând la glomeruloscleroză. Este un lanț care, odată inițiat, se autoîntreține. Autoperpetuarea proceselor se datorează capacității reduse de îndepărtare a acestor depozite extracelulare de către proteinazele și collagenazele glomerulare, ceea ce ar face procesul de glomeruloscleroză ireversibil.

Deși cercetările medicale au făcut pași importanți în ultimele decenii în elucidarea mecanismelor glomerulosclerozei, nu s-au făcut mari progrese în terapia clinică de prevenire. Modalitățile verificate în practica medicală de a încetini ritmul glomerulosclerozei și a avea efecte renoprotectoare sunt dieta hipoproteică și inhibitorii enzimei de conversie a angiotensinei.

LEZIUNILE TUBULOINTERSTIȚIALE

Contribuția modificărilor tubulointerstițiale la deteriorarea funcției renale a fost mult timp subestimată; în concepția actuală ele se produc în paralel cu celelalte modificări "maladaptative" de la nivel renal.

Modificările adaptative tubulare. Indiferent dacă leziunile inițiale sunt tubulointerstițiale sau glomerulare, pe măsură ce NFA se reduce, tubii suferă în paralel cu glomerulii modificări adaptative; majoritatea au loc la nivelul tubilor contorți proximali: creșterea reabsorbției sodiului, creșterea consumului de oxigen, hiperproducția de amoniu.

Hipermetabolismul adaptativ al tubului proximal se însoțește de creșterea consumului de oxigen și eliberarea în exces de radicali liberi de oxigen care au efect citotoxic asupra structurilor renale și stimulează fibrogenza în interstițiu.

Hiperproducția de amoniu și eliminarea excesivă per nefron de substanțe acide produce leziuni tubulare, iar concentrația crescută de amoniu din interstițiu activează complementul și inițiază un răspuns inflamator.

Proteinuria. În mod normal, 99% din proteinele filtrate glomerular sunt reabsorbite la nivelul tubilor proximali. În urina finală ajunge o cantitate de proteine sub 100 mg/24 ore, cantitate ce nu poate fi decelatată prin metodele uzuale de analiză a urinei. Din acestea, doar 50% sunt de origine plasmatică, restul provenind din tubi și căi urinare.

Proteinuria patologică se însoțește nu numai de glomeruloscleroză, dar are efect nefast și asupra structurilor tubulointerstițiale producând inflamație și fibroză. Mecanismul principal este considerat reabsorbția excesivă și supraîncărcarea cu proteine a tubului contort proximal; se produce precipitarea lor intraluminal cu obstrucția lumenului, disruperea membranei tubulare și eliberarea proteinei Thamm-Horsfall în interstițiu (proteină cu efect inflamator prin activarea neutrofilelor care eliberează enzime lizozomale și prin activarea complementului).

Sunt, de asemenea, importante și alte efecte ale proteinuriei. Reabsorbția proximală crescută de proteine cu greutate moleculară mică stimulează amoniogeneza; concentrațiile crescute de amoniu inițiază inflamația cronică tubulointerstițială prin activarea sistemului complement pe cale alternă. De asemenea, reabsorbția proximală crescută de albumină crește reabsorbția acizilor grași care activează monocitele cu eliberarea din acestea de factori chemotactici cu rol inflamator. Tubul proximal reabsoarbe lipoproteine potențial nefrotoxice. În sfârșit, reabsorbția proteinelor se poate însoți și de reabsorbția altor nefrotoxice: complement, citokine, factori de creștere, transferină.

Lipidele. Rolul toxic al lipidelor asupra structurilor tubulointerstițiale este în strânsă relație cu efectul proteinuriei. Lipoproteinele filtrate glomerular sunt reabsorbite la nivelul tubilor care le oxidează și le transformă în particule cu efect direct citotoxic. O altă explicație a nefrotoxicității lipidelor privește reabsorbția comună a albuminei împreună cu acizii grași; acizii grași liberi în interstițiu eliberează factori chemotactici pentru monocite, care inițiază inflamația interstițială. În modelele experimentale, dietele sărace în acizi grași protejează împotriva leziunilor inflamatorii tubulointerstițiale.

Calciul și fosfații. În rinichii bolnavilor cu IRCT există depozite de fosfat de calciu, ceea ce sugerează că nefrocalcinosa ar contribui la pro-

gresia leziunilor renale. Hiperfosfatemia este obișnuită în IRC, iar scăderea ei postterapeutic sau nutrițional diminuează progresia leziunilor renale. Antagoniștii de calciu reduc conținutul de calciu din rinichi, având același efect protector ca și măsurile hipofosfatemiante.

SCLEROZA VASCULARĂ

Scleroza și hialinoza vasculară - considerate clasic a fi apanajul numai a nefropatiilor cu HTA secundară - au fost evidențiate în multe din biopsiile efectuate la pacienți care nu aveau încă HTA și nici IRC. Leziunile vasculare sunt de prognostic prost, ele contribuind la dezvoltarea ulterioară a HTA, care, la rândul ei, le accentuează. De asemenea, scleroza și hialinoza vasculară compromit autoreglarea circulației glomerulare și sunt implicate în apariția glomerulosclerozei și a cicatricilor tubulointerstițiale.

Mecanismul principal prin care leziunile vasculare intervin în declinul funcției renale este reprezentat de ischemia glomerulară și tubulară. Unele studii experimentale atribuie un rol și pericitelor adventiciiale, celule care - în condițiile leziunilor vasculare - sunt activate, proliferază și migrează în interstițiul renal, unde se transformă în miofibroblaste contribuind la procesele de fibroză.

3. FIZIOPATOLOGIA IRC

Rinichiul menține homeostazia organismului prin câteva funcții esențiale: menținerea echilibrului hidric, electrolitic și acidobazic; excreția produșilor de degradare a metabolismului celular și a substanțelor străine; reglarea presiunii arteriale prin formarea și eliberarea reninei (component principal al sistemului renină-angiotensină-aldosteron) și prin controlul renal hidroelectrolitic; reglarea eritropoiezei; activarea vitaminei D₃.

TULBURĂRILE METABOLISMULUI HIDRIC ȘI ELECTROLITIC ÎN IRC

Echilibrul hidrosodat este mult timp prezervat în IRC datorită păstrării, o lungă perioadă, a echilibrului glomerulotubular: scăderea RFG determină creșterea reabsorbției de apă și sare. Scăderea capacității de concentrare tubulară apare din stadiul decompensat al IRC, astfel încât densitatea urinei este scăzută, indiferent de boala renală de fond. Scăderea precoce a capacității de concentrare urinară, chiar înaintea apariției IRC, se înregistrează la pacienții cu nefropatii tubulointerstițiale cronice datorită leziunilor tubulare distale de însoțire (nefrite cu pierdere de sare); acești pacienți au poliurie, hipovolemie și tendință la deshidratare, hiponatremie și acidoză hipercloremică. Hiponatremia cu hipovolemie poate apărea în IRC și după administrarea excesivă de diuretice saluretice sau osmotice, după

pierderi gastrointestinale (vărsături, diaree), în situațiile constituirii celui de-al treilea spațiu (pancreatite, peritonite, arsuri, peritonită etc.) sau după diete abuziv hiposodate.

Scăderea capacității de diluție a urinei și a excreției sodiului apar în stadii avansate ale IRC (RFG < 10 ml/min); ca urmare, în IRCT se constată, frecvent, tendință la expansiunea volumului extracelular, hipernatremie, HTA (volum-dependentă) și edeme. Menținerea echilibrului hidrosodat la acești pacienți este dificilă, necesitând restricție hidrică și de sare în dietă. Restricția numai de sare poate determina hiponatremie cu hipervolemie (hiponatremie de diluție), deși sodiul total al organismului este crescut. Hiponatremia diluțională este mai frecvent întâlnită la pacienți cu insuficiență cardiacă, sindrom nefrotic sau ciroză hepatică.

Datorită alterării capacității de excreție a apei din IRC, aportul zilnic de lichide trebuie să fie egal cu diureza plus maxim 500 ml; astfel se evită pe de o parte deshidratarea (ceea ce ar crește azotemia) și pe de altă parte hiperhidratarea. Dacă există pierderi adiționale de lichide (transpirații, diaree, febră, vărsături), aportul hidric trebuie crescut cu monitorizarea atență a diurezei și a semnelor de hiperhidratare.

Aportul de sare trebuie să fie normal la pacienții cu IRC, cu excepția situațiilor în care există HTA, insuficiență cardiacă sau edeme. Creșterea aportului de sare se indică în toate situațiile în care există pierderi adiționale (nefrite cu pierdere de sare, pierderi gastrointestinale, cutanate etc.).

Potasiul seric este menținut mult timp în limite normale (3,5-5mEq/l) în IRC datorită mecanismelor de adaptare extrarenale și renale. Scăderea RFG determină creșterea potasemiei; primul mecanism de adaptare al organismului constă în trecerea potasiului din spațiul extracelular în celule. Alcaloza metabolică, aldosteronul, catecolaminele, insulina stimulează captarea intracelulară a potasiului. Acidoza metabolică, hiperhidratarea celulară, hipoxia, distrugerile tisulare duc la eliberarea de potasiu din celule. În condiții de insuficiență renală la nivelul epiteliului colonic se produce secreție crescută de potasiu. Astfel, un sindrom diareic acut poate diminua hiperkaliemia unui renal cronic. Cele mai importante mecanisme de adaptare sunt însă cele renale: scăderea RFG și, deci, a K filtrat se însoțește de o creștere a secreției tubulare distale a potasiului.

Hiperkaliemia apare în stadii avansate ale IRC (RFG sub 10 ml/min) când există oligurie sau în perioade de acutizări oligurice ale IRC. *Nivelul diurezei este determinant pentru potasemie.* La o diureză sub 500 ml/24 ore, hiperkaliemia este regulă. Exceptând stadiul terminal și perioadele de acutizare ale IRC, hiperpotasemia poate apărea după transfuzii de sânge vechi (hemoliză), se poate datora medicației administrate (diuretice care economisesc potasiu, sare medicinală, tonice și preparate vitaminice cu potasiu) sau excesului de potasiu în dietă. Hiperkaliemia este una din tulburările electrolitice cu risc vital din IRC, necesitând terapie de urgență.

Hipokaliemia poate apărea la pacienții cu nefropatii interstițiale cronice cu leziuni tubulare distale asociate (nefritele cu pierdere de potasiu)

sau cu nefropatii tubulare primitive, după administrarea în exces de diuretice de ansă, în stadiul compensat prin poliurie al IRC sau la pacienții cu poliurie după ridicarea unui obstacol urinar.

ALTERAREA METABOLISMULUI ACIDOBAZIC ÎN IRC

Acidoza metabolică este o caracteristică a IRC și apare încă din stadii precoce (RFG 30 ml/min). Cauza principală este reprezentată de reducerea sintezei amoniului la nivelul tubilor proximali; scăderea amoniogenezei scade eliminarea ionilor de H sub formă de NH_4 și astfel, scade regenerarea bicarbonatului. În stadii tardive (RFG sub 10 ml/min), se poate adăuga pierderea proximală de bicarbonat sau reducerea secreției distale a ionilor de H.

Acidoza metabolică este inițial compensată prin hiperventilație. În această etapă, bicarbonatul seric este scăzut, pH-ul sanguin normal, pCO_2 scăzut (acidoză metabolică + alcaloză respiratorie). Instalarea unei afecțiuni pulmonare la un uremic este de gravitate deosebită întrucât amputează brusc compensarea prin hiperventilație și se produce acidoză mixtă metabolică și respiratorie; scad bicarbonatul seric și pH-ul sanguin și crește pCO_2 .

Acidoza metabolică cronică are impact negativ asupra metabolismului osos producând demineralizare osoasă; ca urmare corecția ei - deși adesea greu de realizat până în faza dialitică - este necesară încă din stadiile precoce.

ALTERAREA FUNCȚIEI DE EXCREȚIE A PRODUȘILOR DE DEGRADARE AI METABOLISMULUI CELULAR

Rinichiul elimină substanțe rezultate în urma catabolismului: ureea provenind din metabolismul proteinelor, acidul uric rezultat din metabolismul purinelor, creatinina din creatina musculară, bilirubina și alți produși finali din catabolismul hemoglobinei, substanțe acide, metaboliți ai hormonilor. Substanțe mai mult sau mai puțin toxice, introduse accidental sau în scop terapeutic în organism sunt eliminate de regulă renal și/sau hepatic. În IRC această funcție se alterează paralel cu reducerea numărului de NFA. Pentru substanțele străine (mai ales medicamente) există tabele care indică doza și orarul administrării în funcție de severitatea IRC. În cele ce urmează se vor face referiri la ceea ce este definit ca "sindrom de retenție azotată", la acele substanțe toxice endogene pe care rinichiul le elimină cu dificultate din cauza reducerii masei de NFA.

Ureea. Ureea este rezultatul catabolismului proteinelor, fiind sintetizată la nivelul ficatului. 3 g de proteine duc la producerea a 1 g uree. Creșterea aportului proteic crește producția de uree; în insuficiența hepatică nivelul seric al ureei este scăzut. Ureea este filtrată liber la nivel glomerular, apoi suferă atât un proces de reabsorbție cât și de secreție la nivelul

tubilor; în urina finală se elimină 30-50% din ureea filtrată, restul fiind reciclată în cadrul proceselor de concentrare urinară. La un regim normal de proteine de 60-120 g/zi, în urină se elimină 20-40 g uree/zi. În afara aportului proteic, nivelul ureei sanguine se corelează cu RFG și debitul urinar. Datorită rolului ureei în mecanismele de concentrare urinară se înregistrează diferențe ale fracției eliminate urinar, în funcție de debitul urinar: la un debit urinar de peste 2 ml/min reabsorbția ureei în tubii distali este redusă și se elimină urinar circa 60% din ureea filtrată; la un debit urinar sub 1 ml/min numai aproximativ 30% din ureea filtrată este eliminată în urina finală. Datorită influenței aportului proteic și al proceselor la nivel tubular, nivelul uremiei nu poate fi folosit ca indicator fidel al RFG.

Scăderea progresivă a NFA în IRC se însoțește de acumularea ureei, dar aceasta este considerată o toxină uremică de importanță redusă; la valori de peste 500 mg% ureea este responsabilă doar de greață și hipotermie. Numele de boală uremică este folosit mai mult cu caracter istoric, deoarece ureea a fost prima toxină evidențiată paraclinic în IRC.

În afara deficitului renal de eliminare a ureei, în IRC pot interveni în creșterea ureei sanguine și alți factori. Producția crescută de uree (hipercatabolism de diferite cauze, exces de proteine în dietă) și/sau scăderea debitului urinar (deficit de aport hidric, pierderi etc) pot determina creșteri bruște ale ureei sanguine, cum se întâmplă în acutizările de diverse cauze ale IRC. Aceste creșteri sunt greu suportate de pacienți - nu datorită creșterii ureei - creștere care este disproporționată față de creatinina și care este deci un marker al acutizării - ci datorită diselectrolitemiilor asociate.

Concentrația ureei sanguine participă la formula de calcul a osmolarității sanguine $[2(\text{Na} + 10) + \text{uree}/60 + \text{glucoză}/180]$. Aceasta arată că administrarea unui diuretic osmotic în încercarea de a "forța" diureza la un pacient oliguric și cu uree sanguină crescută este inutilă și chiar periculoasă.

Dozarea ureei urinare oferă date asupra filtratului glomerular, stării de hidratare a pacientului și capacității funcționale a tubilor. În funcție de nivelul ureei urinare se poate aprecia cantitatea de proteine recomandate pacientului în dietă.

Creatinina este un produs al degradării neenzimatice a creatinei și fosfatcreatinei din mușchi; ea reprezintă elementul esențial în IRC pentru aprecierea numărului de NFA, gradului de severitate al IRC, mărimii RFG. Creatinina este filtrată glomerular liber și suferă - chiar la individul normal - un proces moderat de secreție tubulară. Practic, acest proces de secreție este considerat nesemnificativ, astfel încât nivelul creatininemiei poate fi folosit ca indicator al RFG în practica curentă.

Teoretic, producția de creatinină nu depinde de aportul proteic și excreția de creatinină este egală cu producția. Cu toate acestea, nivelul creatininei scade cu până la 15% când dieta nu conține creatină. Acest lucru reprezintă o altă limită a folosirii clearance-ului de creatinină ca indicator fidel al RFG. Nivelul creatininemiei poate fi folosit ca indicator al masei musculare a individului. Vârșnicii au creatininurie și creatininemie mai mici datorită reducerii masei musculare.

În stadii avansate ale IRC, secreția tubulară de creatinină devine semnificativă, astfel că clearance-ul de creatinină supraestimează nivelul real al RFG. La aceasta se adaugă în IRCT și un proces de degradare extrarenală a creatininei la nivel intestinal (flora intestinală reciclează creatinina în creatină). Procesul de degradare a creatininei face imposibilă o corelație între nivelul masei musculare și creatininemie la uremicii cronici. În același timp, o scădere semnificativă a creatininemiei la un dializat cronic nu poate fi considerată un semn de dializă hipercorectă, ci rezultat al degradării masei musculare, deci un marker al malnutriției.

Sindromul uremic. Uremia - sau sindromul uremic - a fost pentru prima dată definită în 1931 de Fischberg ca fiind ansamblul de semne și simptome datorate pierderii funcției renale normale: encefalopatie, neuropatie, osteodistrofie renală, calcificări ale țesuturilor moi, necroza țesuturilor moi, prurit, dislipidemie, intoleranță la glucoză, hiperinsulinism, anemie, tendință la sângerare, tulburări imunologice, cardiomiopatie, miopatie, tulburări sexuale. Apariția și intensitatea acestora depind de rapiditatea instalării, boala renală primară, caracteristicile fiecărui pacient și tratamentul pe care l-a efectuat.

Mai mulți factori sunt responsabili de manifestările sindromului uremic: acidoza metabolică, hipervolemia, diselectrolitemiile, acumularea produșilor metabolismului proteic, malnutriția, toxinele uremice.

Conceptul de *toxine uremice* a fost intens studiat în ultimele decenii; sunt definite astfel acele substanțe ce se acumulează în serul uremicilor și care produc tulburările metabolice și disfuncțiile de organ din cadrul uremiei (tabelul III). Aceste tulburări dispar doar parțial după inițierea terapiei de epurare extrarenală; explicația rezidă din greutatea moleculară a toxinei uremice (toxinele cu greutate moleculară mică sunt rapid înlăturate prin dializă, cele cu greutate moleculară medie sau mare au un clearance incomplet) și din legarea de proteinele plasmatice (substanțele care circulă legate de proteine nu vor fi dializate).

TABELUL III

Substanțe cu greutate moleculară mică sau medie etichetate ca toxine uremice și efectele lor principale

<i>Toxină uremică</i>	<i>Efecte</i>
Ureea	Greață, hipotermie la valori peste 500 mg/dl, deprimarea funcției eritrocitelor
Creatinina	
Acidul uric	Rar gută la valori peste 10 mg/dl
Poliaminele (spermină, spermidină etc)	Inhibarea eritropoezei
Guanidinele	Polineuropatie, miopatie, inhibarea eritropoezei, hemoliză
Pirimidine (orotidină, acid orotic, pseudo-uridină)	Rezistența la insulină
Indoli, fenoli	Encefalopatia uremică, inhibarea eritropoezei, deprimarea limfocitelor, prurit

TABELUL III (continuare)

Homocisteină	Hiperlipoproteinemie, ateromatoză accelerată, hemoliză
PTH	Afectare osoasă, rezistența la insulină, inhibarea eritropoiezei
Polipeptide	Depresia apărării imune
Proteine (beta 2-microglobulina, lizozim-proteaze, ribonucleaze)	Amiloidoza de dializă, alterarea funcției monocitelor
Acid hipuric, acid hidroxihipuric	Rezistență la insulină
Amine alifatiche	Depresia imunității, afectare hepatică
Oxid nitric	Trombocitopatie, sindrom hemoragipar
Aminoacizi	Disfuncție leucocitară

Rolul toxic al uneia sau altelea din substanțele etichetate ca toxine uremice nu este precizat; unele dintre ele - cum sunt ureea, creatinina - sunt numite "pseudotoxine uremice", ele fiind mai mult markeri ai reducerii RFG decât dovedite a avea efect toxic. Parathormonul este considerat o toxină uremică majoră, ale cărei efecte sunt determinate de creșterea concentrației calciului intracelular: prurit, necroza țesuturilor moi, osteodistrofia renală, calcificări tisulare, alterări ale electroencefalogrammei și electromiogrammei, tulburări de conducere cardiace, reducerea eritropoiezei, rezistența la insulină etc.

De asemenea, *teoria clasică a "moleculilor medii"* a fost reactualizată; aceste molecule au fost identificate ca fiind produși finali ai glicozilării avansate a peptidelor care se acumulează în IRC atât la diabetici cât și la nondiabetici și au o greutate moleculară medie de 10 000 D. Aceste substanțe au fost dovedite a stimula eliberarea de citokine din țesuturi; ele au efect asupra moleculei de β_2 -microglobulină (acumularea de β_2 -microglobulină modificată fiind implicată în apariția amiloidozei de dializă, eliberarea de factor de necroză tumorală și interleukină 1b din macrofage, pe când acumularea de β_2 -microglobulină normală nu are aceste efecte). Hemodializa cu membrane clasice de cuprophan înlătură în proporție redusă acești produși ai glicozilării peptidelor. Utilizarea membranelor cu flux crescut se însoțește de un clearance mai bun al acestor produși, dar concentrațiile serice revin la nivelele anterioare ședinței de dializă după numai 3 ore.

MODIFICĂRILE PRESIUNII ARTERIALE

Toate componentele sistemului renină-angiotensină (SRA) - sistem reglator al presiunii arteriale și al volumului intravascular - sunt produse în principal la nivel renal, existând și surse extrarenale secretante.

Renina este secretată la nivelul aparatului juxtaglomerular ca răspuns la reducerea presiunii de perfuzie în arteriola aferentă sau a scăderii

concentrației de NaCl în fluidul din tubii distali. Renina stimulează transformarea angiotensinei I în angiotensină II (AG II) sub acțiunea enzimei de conversie a angiotensinei. AG II acționează pe de o parte la nivel glomerular producând vasoconstricția arteriolei eferente și determinând creșterea presiunii de ultrafiltrare glomerulară; acest mecanism stă la baza proprietății de autoreglare a RFG, care rămâne constantă o bună perioadă la variații apreciabile ale presiunii de perfuzie renală. Administrarea de IEC la pacienți cu perfuzie renală scăzută anulează fenomenul de autoreglare și determină o scădere brutală a RFG. În același timp, AG II acționează la nivel tubular crescând reabsorbția proximală de sodiu. La nivel vascular, AG II determină creșterea rezistenței vasculare periferice (RVP) prin contracția musculaturii netede din pereții vaselor. În plus, stimulează producția de aldosteron, care determină creșterea reabsorbției tubulare distale de sodiu și a secreției de potasiu. Astfel, AG II determină creșterea presiunii arteriale. Creșterea presiunii arteriale secundară secreției de AG II duce, la rândul ei, la creșterea natriurezei prin inhibarea reabsorbției proximale de sodiu, ceea ce este cunoscut sub denumirea de natriureză de hiperpresiune sau raport presiune-natriureză.

În IRC, *raportul presiune-natriureză* este alterat: creșterea presiunii arteriale nu crește eficient natriureza, ceea ce duce la retenție hidrosalină și HTA. Pe de altă parte, s-a demonstrat că în IRC, secreția reninei este inadecvat de mare pentru valorile presiunii arteriale și a sodiului total al organismului și că inhibarea secreției reninei ca răspuns la încărcarea cu sare este inadecvată. Activarea excesivă a reninei apare în majoritatea bolilor renale cronice încă înainte de instalarea IRC și factorul principal responsabil este ischemia renală, dovadă fiind faptul că activitatea reninei plasmatică este mult mai crescută la pacienții cu boli renale vasculare decât la cei cu afectări glomerulare sau interstițiale. Secreția excesivă de renină apare nu numai din aparatul juxtaglomerular, dar și din sediile extrarenale; este crescută nu numai activitatea reninei plasmatică, dar și concentrația sa tisulară. Pe măsura progresiei IRC și alterării RFG, ischemia intrarenală se accentuează, ceea ce crește secreția de renină. În zonele ischemice, presiunea arterială nu crește niciodată suficient pentru a menține o presiune glomerulară normală astfel încât secreția de renină este stimulată permanent, ceea ce expune zonele reziduale ale rinichiului la combinația nefastă HTA + renină circulantă crescută.

ERITROPOIEZA ÎN IRC

Eritropoietina (EPO) este un hormon glicoproteic care controlează producția de eritrocite prin stimularea proliferării și diferențierii celulei stem eritroide; acestea au receptori specifici de suprafață pentru EPO. Locul principal de sinteză al EPO este rinichiul, la nivelul celulelor endoteliale din vasele de sânge peritubulare. Controlul sintezei este realizat de o proteină hem (un senzor de oxigen) situată în vecinătatea tubilor proximali care, în

momentul scăderii concentrației de oxigen tisular, devine deoxiconformată și declanșează sinteza de EPO; în același timp se înregistrează și creșterea numărului de celule producătoare de EPO.

În IRC, paralel cu scăderea RFG și creșterea creatininemiei, se produce și *scăderea progresivă a sintezei de EPO*. În cazurile de IRC necompllicate (numai deficit de EPO) anemia este normocromă, normocitară, cu reticulocite normale sau scăzute și cu frotiu periferic normal; măduva osoasă este normală; de asemenea, sunt normale testele care evidențiază dinamica fierului (sideremie, capacitate totală de legare a fierului, coeficient de saturare al transferinei).

Eritropoietina este sintetizată în mod normal, în proporții foarte reduse și extrarenal, în special în ficat. La pacienții cu IRC, pe măsura scăderii sintezei renale se înregistrează o creștere a sintezei extrarenale a EPO care poate crește nivelul EPO cu peste 10%; astfel se explică de ce la anefrici sau la pacienții cu IRC terminală (*clearance* creatinină sub 10 ml/min) nu se înregistrează o scădere a numărului de hematii sub 2 milioane decât dacă intervin alte complicații (pierderi sanguine, hemoliză etc). Există și alte circumstanțe patologice în care se înregistrează nivele mai mari ale EPO decât gradul alterării funcției renale. În boala polichistică renală (BPR), alterarea arhitecturii țesutului peritubular secundar creșterii chisturilor reprezintă un stimul suplimentar de secreție a eritropoietinei; pacienții cu BPR pot avea policitemie înaintea instalării IRC, au valori mult mai mari ale hemoglobinei decât alți pacienți cu IRC și nivelul Hb poate fi normal până în stadiul decompensat al IRC. Situații asemănătoare se întâlnesc în hidronefroza bilaterală sau nefropatiile ce asociază HTA în care ischemia renală cronică crește secreția de EPO. În adenocarcinomul renal, EPO poate fi sintetizată de către celulele tumorale. La pacienți cu IRC care fac o hepatită acută, în perioada regenerativă se înregistrează o creștere semnificativă a secreției EPO.

Importanța sintezei extrarenale a EPO în IRC are două implicații terapeutice: folosirea judicioasă a transfuziilor de sânge și terapia cu EPO. Abuzul de transfuzii de sânge inhibă focarele extrarenale de sinteză a eritropoietinei. Terapia cu EPO recombinată umană - terapia de elecție a anemiei renale - inhibă, de asemenea, focarele extrarenale de producere a eritropoietinei; oprirea bruscă a tratamentului (din motive adesea economice) va aduce pacientul sub nivelul minim de 2 milioane hematii datorită sistării secreției EPO din toate sursele endogene.

ACTIVAREA VITAMINEI D₃ ȘI TULBURĂRILE METABOLISMULUI FOSFOCALCIC

7-dehidrocolesterolul - sub acțiunea razelor ultraviolete - este transformat la nivelul pielii în colecalciferol (vitamina D₃). Pentru a deveni activă, vitamina D₃ trebuie să sufere 2 hidroxilări: prima sub acțiunea 25-hidroxi-

lazei hepatocitare (cu formarea $25(\text{OH})\text{D}_3$) și cea de-a doua sub acțiunea 1α -hidroxilazei renale situate la nivelul tubilor contorți distali și proximali (cu formarea $1 \alpha, 25(\text{OH})_2 \text{D}_3 = \text{calcitriolul}$). Stimulii principali ai 1α -hidroxilazei renale sunt scăderea PTH plasmatic și hipocalcemia, iar factorul inhibitor principal este hiperfosfatemia. Există și producție extrarenală de 1α -hidroxilază (la nivelul osului în principal), dar de importanță clinică redusă. Calcitriolul acționează la nivelul glandei paratiroide scăzând sinteza și eliberarea PTH, la nivelul intestinului crescând absorbția de calciu și fosfați și la nivelul osului stimulând procesul de mineralizare a osteoidului și mobilizând calciul.

În IRC, pierderea progresivă a numărului de nefroni funcționali activi duce la scăderea producției renale de 1α -hidroxilază cu scăderea consecutivă a calcitriolului seric; acidoza metabolică din IRC inhibă și ea producția de 1α -hidroxilază. În plus, există și o rezistență a țesuturilor țintă la acțiunea calcitriolului datorată acumulării de toxine uremice care împiedică legarea acestuia de receptorii specifici.

Scăderea calcitriolului, hipocalcemia și hiperfosfatemia sunt factori specifici IRC care stimulează direct (și independent unul față de celălalt) sinteza și eliberarea PTH. Hiperparatiroidismul secundar din IRC reprezintă o modificare adaptativă a organismului în încercarea de a prezerva echilibrul fosfocalcic și se însoțește de proliferarea policlonală a celulelor glandulare paratiroidiene. Creșterea PTH seric nu se însoțește însă de normalizarea calcemiei; în IRC calciul seric este scăzut sau normal. Aceasta se datorează unei "rezistențe" a țesuturilor țintă la PTH, datorată, în principal, tot acumulării de toxine uremice. Hiperparatiroidismul secundar reprezintă cauza a circa 60% din afectările osoase specifice osteodistrofiei renale și apare din stadii precoce ale IRC (*clearance* de creatinină sub 30 ml/min). Terapia hiperparatiroidismului constă în administrarea de preparate exogene de vitamină D_3 după corecția - obligatorie - a calcemiei și fosfatemiei.

Stimularea de lungă durată a glandei paratiroide poate duce la proliferare monoclonală a celulelor glandulare, caz în care hipersecreția de PTH are loc aberant și independent de nivelul seric al calcemiei sau calcitriolului; această situație, însoțită de obicei de valori ale PTH peste 10-12 ori normalul și de hipercalcemie și hiperfosfatemie, poartă numele de hiperparatiroidism terțiar sau autonom și nu mai răspunde la tratament medical ci numai la paratiroidectomie.

În IRC apare, cu frecvență mai mare decât la persoanele sănătoase, și deficiență de vitamină D_3 nativă ($25(\text{OH})\text{D}_3$). Cum reacția de 1α -hidroxilare de la nivelul rinichiului este dependentă de substrat, scăderea calcitriolului se poate datora și deficienței de $25(\text{OH})\text{D}_3$. Numeroși factori pot fi responsabili de această deficiență în IRC. Modificarea stilului de viață cu reducerea expunerii la soare, precum și rezistența crescută a pielii la acțiunea ultravioletelor duc la scăderea sintezei cutanate. Pierderile de proteine ce leagă în plasmă vitamină D_3 pot apărea în sindromul nefrotic (pierderi urinare) sau la dializații peritoneale (pierderi prin soluția de dializă).

4. RĂSUNETUL METABOLIC AL IRC

IRC are un impact important asupra metabolismului intermediar, deseori cu implicații terapeutice.

Metabolismul glucidelor. Insulina este catabolizată în mod normal la nivelul rinichiului. În IRC, insulinemia bazală este crescută ca urmare a scăderii degradării sale renale, ceea ce explică episoadele frecvente de hipoglicemie la acești pacienți. La creșterea insulinemiei poate participa și creșterea secreției sale datorită activării celulelor beta pancreatice; responsabile de această activare par a fi: hiperparatiroidismul secundar, malnutriția, acidoza metabolică severă.

Mai frecventă în IRC este *scăderea toleranței la glucoză* și hiperglicemiile spontane datorate unei *rezistențe crescute a țesuturilor periferice la acțiunea insulinei*. Această rezistență este situată la nivel de postreceptor unde acționează toxine din serul uremicilor (pseudouridină, amilină, alte peptide cu GM între 1-9,5 kDa) și se corectează parțial după inițierea hemodializei. Rezistența la insulină este mai mare la nivelul mușchilor scheletici unde este scăzută preluarea glucozei și este mai puțin manifestă la nivel hepatic unde are loc creșterea turnover-ului glucozei și a gluconeogenezei din alanină.

Alterarea metabolismului insulinei se repercută nu numai asupra metabolismului glucidic. Insulina stimulează preluarea aminoacizilor la nivel hepatic, sinteza proteinelor, captarea intracelulară a potasiului. În același timp se observă scăderea activității enzimelor dependente de insulină implicate în lipogeneza hepatică și în catabolismul lipoproteinelor.

Alterările metabolismului glucidic au implicații clinice importante. Hiperglicemia spontană la un pacient uremic poate face dificilă excluderea unui diabet zaharat. În același timp, necesarul de insulină la diabeticii care dezvoltă insuficiență renală scade datorită scăderii catabolizării renale a insulinei și anorexiei. Inițierea dializei la un diabetic insulino-dependent aduce modificări imprevizibile ale necesarului de insulină: pe de o parte rezistența periferică la glucoză este restabilă, deci necesarul de insulină ar scădea, pe de altă parte dializa normalizează în mare măsură timpul de înjumătățire plasmatic al insulinei, deci necesarul de insulină ar crește.

În ultimii ani s-au studiat modificările metabolismului glucidic la pacienții dializați peritoneal, la care există o preluare permanentă de glucoză în sânge din lichidul de dializă, mai ales când se abuzează de soluții hipertone. Testul oral de toleranță la glucoză este mult mai alterat în comparație cu al hemodializaților și teoretic pacienții dializați peritoneal ar prezenta risc crescut de a dezvolta diabet zaharat și obezitate. Studiile actuale au demonstrat însă că majoritatea dializaților peritoneal nu dezvoltă diabet zaharat clinic și intoleranța la glucoză tinde chiar să se îmbunătățească după începerea dializei. Explicația ar consta în faptul că prin dializă peritoneală sunt epurați inhibitorii insulinei din serul uremic și există o stare cronică de

hiperinsulinism. Efectul nefavorabil pe termen lung al hiperinsulinismului la dializații peritoneale nu este pe deplin studiat.

Metabolismul proteic. În IRC scade toleranța pentru proteine și aparent se poate menține un echilibru azotat cu o cantitate mai mică de 20 g proteine care conțin aminoacizi esențiali. Această aparență se datorează ameliorării stării generale a bolnavului prin diminuarea intoxicației uremice cu prețul pierderii masei musculare, a steatozei hepatice, a modificărilor calitative și cantitative enzimatică și hormonale, ceea ce are ca rezultat degradarea biologică ireversibilă după 6 luni-2 ani de menținere a unui aport proteic redus.

IRC evoluează cu tulburări ale concentrației serice și intracelulare de aminoacizi și cu scăderea albuminei, transferinei și a altor proteine serice. Raportul seric dintre aminoacizii esențiali și aminoacizii neesențiali este diminuat. Concentrațiile serice ale aminoacizilor esențiali sunt scăzute ca urmare fie a scăderii sintezei (tirozina), fie a creșterii catabolizării (histidina), fie a dislocării de pe situsurile de legare de pe albumină de către toxine uremice (triptofan). Creșterea concentrației aminoacizilor neesențiali poate apărea secundar scăderii catabolizării de către rinichiul insuficient (citrulină) sau scăderii captării intracelulare (glutamină).

Uremicii se găsesc într-o *stare de catabolism cronic*: sinteza hepatică proteică este scăzută și catabolizarea proteinelor musculare este crescută. Cauzele alterării metabolismului proteic sunt incomplet cunoscute. Factorii principali implicați sunt aportul proteic scăzut, creșterea în ser a hormonilor catabolizanți care sunt degradați insuficient de rinichi (glucagon, cortizol, catecolamine), rezistența țesuturilor la acțiunea hormonilor anabolizanți datorată acumulării toxinelor uremice. Hemodializa corectează în mare parte aceste tulburări, inclusiv prin permiterea unei diete proteice libere. Ea aduce, în schimb, factori noi; hemodializa este în sine o manevră catabolică prin eliberarea de proteaze din eritrocite în timpul ședinței de dializă, pierderi de aminoacizi în timpul hemodializei sau pierderile peritoneale de proteine la dializații peritoneale. În timpul ședințelor de hemodializă cu soluție fără glucoză poate apărea scăderea bruscă a nivelului seric al glucozei și insulinei, ceea ce duce la stimularea hormonală periodică a catabolismului proteic.

Tulburările metabolismului lipidic. Încă din fazele precoce, IRC evoluează cu dislipidemie, ceea ce explică ateroscleroza accelerată a uremicilor chiar în absența altor factori de risc (fumat, HTA etc). Nu există o corelație între severitatea IRC, boala cauzală, vârsta, sexul bolnavului și alterările metabolismului lipidic. Riscul de morbiditate și mortalitate cardiovasculară al uremicilor este cu atât mai mare cu cât sunt cumulați mai mulți factori de risc, în special fumatul. Relația "ateroscleroză - fumat", atât de discutată la indivizii normali, este extrem de evidentă la renalii cronici.

În IRC sunt alterate distribuția atât a lipidelor cât și a apolipoproteinelor din structura lipoproteinelor. Caracteristic IRC este acumularea de lipoproteine ce conțin apolipoproteina apo-B cu conținut crescut în trigliceride (VLDL, IDL). Cel mai frecvent apare hiperlipoproteinemie de tip IV cu

creșterea VLDL și IDL și scăderea HDL, cu apariția subclasei tardive beta-VLDL.

Cauza principală a hiperlipoproteinemiei din IRC este scăderea activității lipoproteinlipazei și lipazei hepatice prin acumulare de toxine cu efect inhibitor. Alți factori adiționali pot fi hiperinsulinismul, hiperparatiroidismul secundar, excesul de lipide în dietă pentru completarea rației calorice.

Deși inițierea dializei (atât a hemodializei, cât și a dializei peritoneale) înlătură din circulație inhibitorii lipoproteinlipazei în serul uremic, dislipidemia uremicilor nu se corectează și se poate chiar accentua. Heparina folosită în hemodializă scade rezervele tisulare de lipoproteinlipază, iar acetatul sau glucoza absorbite din dializat pot fi substrat pentru lipogeneză. Dializații peritoneale au nivele serice de colesterol și trigliceride mai mari decât hemodializații datorită absorbției permanente de glucoză (substrat pentru lipogeneză) și datorită pierderilor peritoneale de proteine care stimulează sinteza hepatică a VLDL.

Dislipidemia reprezintă și un factor de progresie al IRC: lipidele accentuează leziunile glomerulare și tubulare ale bolii de bază. Corecția dislipidemiei este necesară, dar nu s-a dovedit a încetini declinul funcției renale.

5. RĂSUNETUL DIGESTIV AL IRC

Manifestările digestive din IRC și în special din uremie sunt numeroase și variate. Rareori pot fi prima manifestare a uremiei sau pot apărea la un bolnav cu retenție azotată cronică, dar progresivă. Tulburările digestive sunt prezente la orice etaj al tubului digestiv sau la nivelul glandelor anexe și au, de obicei, etiologie multiplă (tabelul IV).

TABELUL IV

Afectarea digestivă din IRC

Complicație	Mecanism	Cauză
- halenă uremică, stomatită	producție de amoniu de ureazele bacteriene	efectul uremiei
- anorexie, greață, vărsături	acumulare produși ai catabolismului proteic	
- hemoragie digestivă	ulcerații mucoasă, leziuni angiodisplazice, coagulopatie, amiloidoza de dializă	
- malabsorbție	hipofuncția pancreasului exocrin, hiperparatiroidism	
- gastropareză, diaree	neuropatie diabetică	boala de bază
- chisturi hepatice, pancreatice	boală polichistică renală	
- tulburări motilitate esofagiană	sclerodermie	

- ulceratii orale, candidoză bucală	imunosupresive	} iatrogenie
- hemoragie digestivă, perforații gastrice	heparină, medicație ulcerigenă	
- pancreatită, perforații colonice	corticosteroizi	
- hepatită	transfuzii, metildopa	
- constipație	chelatoare de fosfați, rășini schimbătoare de ioni	
- colită pseudomembranoasă	antibiotice	

Cavitate bucală, faringe, esofag. Este caracteristică halena uremică la pacienții cu IRC avansată; ea se însoțește adesea de jenă în masticatie și deglutiție și depozite brun negricioase și margini franjurate la nivelul limbii (limba prăjită, limba de papagal). Sunt prezente adesea ulceratii bucale, leziuni de stomatită (fungică) sau semne de parotidită (prin suprainfecție bacteriană). Bolnavii pot avea tulburări de deglutiție și disfagie în cadrul unei esofagite virale sau fungice, mai des la cei supuși tratamentului imunodepresor. La pacienții aflați în program de dializă peritoneală continuă ambulatorie pot apărea hernie hiatală și esofagită de reflux datorită creșterii presiunii intraabdominale.

Stomac și duoden. Gastroduodenita hemoragică este frecventă în predializă și se datorește retrodifuziei ureei și refluxului biliar; poate fi cauză de hemoragii digestive ce accentuează anemia pacienților. Sângerările sunt mai frecvente la cei ce iau AINS, cortizon. La hemodializați, datorită administrării periodice de heparină în timpul ședinței de dializă, sângerările oculte apar frecvent. La individul normal pierderile sanguine nu depășesc 1ml/zi; uremicul cronic pierde >10 ml/zi.

În IRCT apar frecvent tulburările de motilitate gastrointestinală - inclusiv gastropareză - datorită neuropatiei uremice (și eventualei neuropatii diabetice). Acestea se manifestă prin anorexie, greață, vărsături, simptome ce dispar după inițierea dializei.

La uremici, hiperaciditatea și boala ulceroasă au o incidență de 25%, mult mai mare decât în populația generală. Factorul principal responsabil este creșterea gastrinemiei datorită catabolizării insuficiente de către rinichiul insuficient; se pot adăuga hiperparatiroidismul secundar, stresul psihologic al dializei cronice. Inhibitorii H₂ se administrează de rutină la uremici în prezența unui sindrom clinic ulceroș, chiar dacă ulcerul nu este evidențiat radiologic sau endoscopic. Biopsia de mucoasă gastrică poate pune în evidență amiloid (corelat cu creșterea β₂-microglobulinei). Frecvența *Helicobacter pylori* nu este diferită în IRC față de populația normală.

Intestinul subțire. La nivelul intestinului subțire pot apărea ulceratii sau leziuni pseudomembranoase, manifestate clinic prin meteorism abdominal, sângerări, semne de ileus paralic. În geneza acestor leziuni pot interveni mai mulți factori: coagulopatia uremicilor (sângerări în pânză), infecții bacteriene (sindrom de malabsorbție), efectul toxic direct al amoniului.

Colonul. Tulburările de tranzit sunt, de regulă, secundare administrării de fier sau de chelatori de fosfați. Antibioterapia cronică poate duce la leziuni de colită pseudomembranoasă. Sângerările posibile, dar rare, sunt secundare leziunilor de angiodisplazie, care sunt mai frecvente la vârstnicii hemodializați cronic. Diverticuloza colonică este prezentă la peste 80% din bolnavii cu polichistoză renală; se poate complica cu diverticulită, abcese, perforație a colonului. Administrarea prelungită de corticosteroizi predispozează la perforație colonică.

Ficatul. În IRC apare frecvent hepatomegalie; etiopatogenia este multiplă.

Hepatita virală este frecventă datorită transfuziilor repetate și tratamentelor injectabile; adesea, hepatita virală acută are o evoluție anicterică, subclinică. Sideroza hepatică se datorește transfuziilor repetate și terapiei marțiale excesive. Ficatul uremic este mult mai sensibil la medicamentele hepatotoxice și disfuncționalitatea hepatică poate fi adesea corelată cu toxicitatea medicamentoasă. Uremia modifică metabolizarea hepatică a medicamentelor, crescându-le sau scăzându-le clearance-ul hepatic, ceea ce poate duce la inducție enzimatică; medicamentele cel mai frecvent implicate sunt: metildopa, alopurinol, benzodiazepine, paracetamol, ampicilină, indometacin, amidopirină. Alți factori ce contribuie la afectarea hepatică din IRC pot fi hipoxia, pierderile de aminoacizi și vitamine prin membrana dializantă. Unele celule hepatice sintetizează eritropoietină, în special la bolnavii anefrici.

Ascita. O parte din hemodializații cronic dezvoltă așa-numita "ascită nefrogenă"; cauza este necunoscută și diagnosticul se pune după excluderea sindromului de subdializă sau a unor cauze specifice de ascită: hipoproteinemie, hipervolemie, pericardită constrictivă, ciroză hepatică, tuberculoză, afecțiuni neoplazice sau granulomatoase peritoneale. Prognosticul este nefavorabil, întrucât majoritatea modalităților de tratament sunt ineficace, cu excepția transplantului renal.

Abdomenul acut în uremie. "Peritonita" uremicului este caracteristică IRCT și se datorează neuropatiei uremice; ea se corectează după inițierea dializei. Clinica trebuie corelată cu modificările biologice specifice uremiei pentru a evita un diagnostic eronat de peritonită bacteriană, intervenția chirurgicală fiind contraindicată și chiar periculoasă pentru pacient.

Infarctul intestinal acut apare frecvent la dializați, putând fi precedat de crize de angor abdominal. Etiopatogenia este de obicei multifactorială: debit cardiac scăzut, aritmii, medicamente care determină vasospasm mezenteric (propranolol), HTA, hipotensiunea arterială, administrarea intrarectală de Kayexalat și sorbitol (cel mai toxic).

La pacienții cu lupus eritematos sistemic pot apărea crize dureroase abdominale datorită serozitei.

Chisturile renale dobândite - frecvente la dializații de cursă lungă - se pot complica cu rupere și hemoragie retroperitoneală.

Diverticulita este frecventă la dializații peste 45 ani, fiind precipitată de constipația indusă de hidroxidul de aluminiu. La dializații peritoneale, fenomenele de pericolicită secundare diverticulitei pot preta la confuzie cu peritonita.

6. COMPLICAȚIILE CARDIOVASCULARE ÎN UREMIE ȘI LA DIALIZAȚI

HIPERTENSIUNEA ARTERIALĂ

Peste 80% din pacienții cu IRC sunt hipertensivi; la o parte HTA este prezentă înainte de instalarea IRC (HTA renoparenchimatoasă, HTA renovasculară, HTA esențială). Pe măsura progresiei IRC, incidența HTA crește, factorul esențial implicat fiind *retenția hidrosalină și hipervolemia*; responsabile sunt alterarea raportului presiune-natriureză, iar în fazele avansate ale IRC diminuarea RFG. Inițierea dializei cu ultrafiltrare adecvată (aducerea la "greutatea uscată") normalizează valorile TA la peste 80% din hipertensivi, dovadă că retenția hidrosalină este principalul mecanism patogen hipertensiv.

Restul de 20% din pacienți nu răspund la ultrafiltrarea dialitică, alte mecanisme fiind implicate în patogenia HTA. Dintre acestea *activarea sistemului renină angiotensină* este cel de-al doilea factor major implicat în geneza HTA din IRC și reprezintă cauza principală a HTA la aproximativ 5-10% din hipertensivii dializați. În IRC, activitatea reninei plasmatică este inadecvat de mare pentru valorile presiunii arteriale și a sodiului total al organismului. Există, de asemenea, dovezi că suprimarea secreției reninei ca răspuns la încărcarea cu sare este inadecvată. Activarea excesivă a reninei apare în majoritatea bolilor renale cronice încă înainte de instalarea IRC. Factorul esențial care stimulează secreția de renină - nu numai la nivelul aparatului juxtaglomerular dar și din sediile extrarenale - este *ischemia renală*, dovadă fiind faptul că activitatea reninei plasmatică este mult mai crescută la pacienții cu boli renale vasculare decât la cei cu afectări glomerulare sau interstițiale. În zonele ischemice, presiunea arterială nu crește nicio dată suficient pentru a menține o presiune glomerulară normală, astfel încât secreția de renină este stimulată permanent, ceea ce expune zonele reziduale ale rinichiului la combinația nefastă HTA + renină circulantă crescută. În plus, s-a dovedit că, în IRC, este crescută nu numai activitatea reninei plasmatică, dar și concentrația sa tisulară.

Deoarece factorii principali de producere ai HTA în IRC sunt hipervolemia (retenția hidrosalină) și hiperactivitatea reninei plasmatică, mulți autori clasifică HTA la uremici în HTA volum-dependentă și HTA renin-dependentă. În anii '60-'70, când nu fuseseră descoperiți inhibitorii enzimei de conversie a angiotensinei (IEC), singura metodă eficientă în tratarea HTA renin-dependente era nefrectomia bilaterală.

Hiperactivitatea sistemului simpatic este un alt factor dovedit a genera HTA în IRC. Nu se cunoaște factorul inițiator al acestei hiperactivități, dar experimental s-a demonstrat că nu apare la pacienții nefrectomizați, de unde concluzia că stimulii aferenți pornesc de la nivelul chemoreceptorilor intrarenali. Implicarea hiperactivității simpatică explică eficiența adrenergicelor la uremicii hipertensivi.

În geneza HTA la uremici sunt posibil implicați și alți factori:

- scăderea factorilor vasodpresori medulari;
- inhibiția sintezei de oxid nitric de către un inhibitor plasmatic din serul uremicilor;
- prezența în serul uremic a unui inhibitor oubain-like al ATP-azei Na-K;
- creșterea concentrației intracelulare a calciului la nivelul mușchilor neted vascular;
- creșterea secreției de endotelină.

Rinichiul poate fi atât cauza cât și victima HTA. Astfel, HTA accelerează glomeruloscleroza și progresia către IRC terminală. În plus, HTA este implicată în apariția altor complicații specifice: hipertrofia ventriculară stângă, insuficiența cardiacă congestivă, accelerarea aterosclerozei, alterarea complianței vaselor mari.

Tratamentul HTA depinde de stadiul IRC. Majoritatea studiilor demonstrează că, la pacienții cu IRC nedializați, terapia antihipertensivă trebuie să mențină valorile TA sub cele considerate maxime normale (140/90 mmHg), evident cu evitarea hipotensiunii care ar diminua RFG. O valoare medie de 120/70 mmHg este considerată optimă la preuremici, în special la cei cu proteinurie > 1g/24 ore; la această valoare impactul HTA asupra progresiei IRC cât și asupra organelor țintă pare a fi minim. Ca și la nonuremici, terapia medicamentoasă a HTA din IRC trebuie asociată cu îndepărtarea celorlalți factori de risc: întreruperea fumatului, terapia hipolipemiantă. Reducerea aportului de sare la 5-7 g/zi și tratamentul diuretic sunt primele măsuri ținând seama că hipervolemia este factorul principal implicat în patogenia HTA din IRC. Spre deosebire de clorura de sodiu, bicarbonatul de sodiu - frecvent administrat pentru corecția acidozei metabolice - nu crește valorile TA. Conceptul clasic că tiazidele sunt ineficiente și contraindicate în IRC este valabil numai pentru stadii avansate ale IRA; tiazidele sunt eficiente la creatinină sub 2-3 mg/dl crescând excreția fracționată a sodiului, dar efectul lor este modest ca monoterapie și se preferă asocierea cu diuretice de ansă. Această asociere are mai multe avantaje: efectul asupra eliminării urinare de sodiu este sinergic, tiazidele previn rebound-ul produs de diureticele de ansă care au durată de acțiune de scurtă durată. Diureticele economisitoare de potasiu sunt contraindicate în IRC. Riscul hipokaliemiei după diuretice de ansă poate fi diminuat prin reducerea aportului de sare în dietă (ceea ce reduce aportul de sodiu în nefronul distal unde are loc schimbul Na-K) sau prin asocierea cu IEC.

Datorită efectelor renoprotectoare dovedite (scăderea proteinuriei, încetinirea progresiei glomerulosclerozei), precum și a efectelor cardiovascu-

lare (regresia hipertrofiei ventriculare nu numai miocitare, dar și fibroblastice), IEC sunt hipotensoarele de primă linie la renali și la creatinină sub 6 mg/dl; cu excepția fosinoprilului, toate IEC se elimină renal necesitând ajustarea dozelor. Efectul este maxim în condițiile unei depleții moderate de sare. De aceea se preferă asociere IEC cu diuretice. Trebuie însă evitată negativarea balanței sodice, deoarece în acest caz sistemul renină-angiotensină este activat și efectele inhibării sale sunt amplificate. În afara efectelor secundare cunoscute (tuse la aproximativ 20% din pacienți, edem angioneurotic etc.), terapia cu IEC are anumite particularități la renali (tabelul V).

TABELUL V

Efecte secundare ale IEC la pacienții cu IRC

Scăderea RFG

- stenoză bilaterală de arteră renală sau stenoză de arteră renală pe rinichi unic
- stări cu hiperreninemie: după tratament diuretic intensiv, insuficiență cardiacă congestivă, ciroză hepatică
- boli specifice renale: sindrom hemolitic-uremic, HTA malignă, boală polichistică renală

Hiperkaliemie

- pacienții cu hipoaldosteronism hiporeninemic (vârstnicii cu DZ tip II)
- nefropatiile tubulointerstițiale cu acidoză metabolică hipercloremică

Agravarea acidozei metabolice prin scăderea reabsorbției bicarbonatului în tubii proximali

Agravarea anemiei prin scăderea eritropoietinei

Șoc anafilactic la pacienții hemodializați cu membrane sintetice (inhibarea degradării kininei în prezența activării sistemului kininelor)

Deteriorarea bruscă a funcției renale la scurt timp de la administrarea de IEC poate fi observată la pacienți care au stenoză bilaterală de arteră renală sau stenoză de arteră renală pe rinichi unic nedignoscate. IEC scad RFG prin înlăturarea vasoconstricției angiotensin-dependente de la nivelul arteriolei eferente și sunt contraindicate la pacienții cunoscuți cu aceste afecțiuni. O atenție deosebită trebuie avută la pacienți cu risc crescut de stenoză ocultă de arteră renală: marii fumători cu arteriopatie periferică sau boală coronariană, precum și la vârstnicii cu diabet tip II. Precauție se impune și în fața unui examen ecografic ce evidențiază asimetrie renală.

Deteriorarea funcției renale apare și în condițiile stimulării excesive a sistemului renină angiotensină. În practica curentă, această situație apare mai ales după tratament diuretic intensiv, când există hipovolemie și balanță sodată negativă. De aceea, este preferabil ca înaintea inițierii terapiei cu IEC să se oprească temporar diureticele și primele doze să fie 1/2 - 1/3 din doza uzuală.

Scăderea RFG sub IEC este un efect secundar precoce, apărând în prima săptămână de tratament. În această perioadă este necesară monito-

rizarea zilnică a diurezei și creatininemiei. La începutul terapiei cu IEC este necesară și monitorizarea kaliemiei, în special la diabetici sau la pacienții ce primesc beta-blocante sau AINS.

IEC se pot administra în combinație cu alte clase de hipotensoare; scad astfel dozele folosite (și se reduce riscul acumulării plasmatic); uneori se potențează efectele și se reduce incidența efectelor secundare. Cea mai folosită combinație - de primă alegere la renali - este IEC + diuretic urmată de IEC + blocante de calciu. Diureticele tiazidice produc, în folosirea prelungită, dislipidemie moderată și cresc angiotensina II, ambele efecte fiind combătute prin asociere cu IEC. Blocantele de calciu reduc tusea provocată adesea de IEC, care la rândul lor combat edemele induse de blocantele de calciu; în plus, ambele reduc angiotensina II, cunoscută a avea rol în progresia IRC. IEC scad generarea de angiotensină II, iar blocantele de calciu corectează răspunsul renal la angiotensină II la nivel de postreceptori.

La pacienții cu IRC severă (creatinemie peste 6 mg/dl), IEC nu mai sunt medicație de primă alegere și trebuie administrate cu prudență sau eliminate.

Celelalte medicamente antihipertensive (betablocante, blocante de calciu, alfablocante, simpatolitice centrale) se administrează ca și la hipertensivii nonrenali, ținând însă seama de reducerea dozelor pentru unele medicamente (vezi tabelul VI). Deoarece dozele de antihipertensive sunt dictate de răspunsul TA, riscul acumulării ca și efectele secundare sunt destul de puțin frecvente. Cel mai des se notează: bradicardie (betablocante), hiperkaliemie (diureticele economisatoare de potasiu), sedare, depresie (clonidină, metildopa).

TABELUL VI

Timpul de înjumătățire și modificarea dozelor de hipotensoare în IRC și la dializați

Medicament	T _{1/2} normal/ în IRC (ore)	Ajustarea dozei/răriră prizelor în funcție de RFG (ml/min)			Doza suplimentară după HD/DP	
		RFG > 50	RFG 10-50	RFG < 10	HD	DP
Benazepril	22/30	100%	75-100%	50%	25-30%	nu
Captopril	1,9/21-32	100% 8-12 h	75% 12-18 h	50%/24 h	25-30%	nu
Enalapril	24/34-60	100% 8-12 h	75-100%	50%	20-25%	nu
Fosinopril	11-12/12-20	100%	100%	75%	nu	nu
Lisinopril	12,6/40-50	100%	50-75%	25-50%	20%	nu
Losartan	3,0/4	100%	100%	100%	nu	nu
Atenolol	6,7/15-35	100%	50%	30-50%	25-50 mg	nu
Acebutolol	7,0-9/7	100%	50%	30-50%	nu	nu
Labetalol	3-9/ nemodificat	100%	100%	100%	nu	nu
Metoprolol	3,5/2,5-4,5	100%	100%	100%	50 mg	nu
Propranolol	2-6/1-6	100%	100%	100%	nu	nu

TABELUL VI (continuare)

Clonidină	6-23/38-42	100%	100%	100%	nu	nu
Metildopa	1,5-6/6-16	8 h	8-12 h	12-24 h	250 mg	nu
Amlodipină	35-50/50	100%	100%	100%	nu	nu
Diltiazem	2-8/3,5	100%	100%	100%	nu	nu
Nifedipină	5,5/5-7	100%	100%	100%	nu	nu
Nicardipină	5,0/5-7	100%	100%	100%	nu	nu
Verapamil	3-7/2,4-4	100%	100%	100%	nu	nu
Amilorid	6-8/10-144	100%	50%	Se evită	-	-
Furosemid	0,5-1,1/2-4	100%	100%	100%	nu	nu
Indapamidă	14-18/ nemodificat	100%	100%	100%	nu	nu
Tiazidice	6-8/12-20	100%	100%	Se evită	-	-
Hidralazină	2-4,5/7-16	8 h	8 h	8-16 h	nu	nu
Minoxidil	2,8-4,2/ nemodificat	100%	100%	100%	nu	nu
Prazosin	2-3/2-3	100%	100%	100%	nu	nu

Legendă: *T*_{1/2} = timp de înjumătățire plasmatic; *RFG* = rata filtrării glomerulare; *HD* = hemodializă; *DP* = dializă peritoneală.

Monoterapia antihipertensivă este rareori eficientă în HTA din IRC; se preferă combinații de hipotensoare, ajungându-se uneori până la 4 medicamente asociate. Asociațiile de hipotensoare se fac ca și la nonrenali, dar cu modificarea dozelor și/sau răirea prizelor în funcție de gradul alterării RFG. La pacienții cu HTA greu de controlat prin mono- sau biterapie se indică vasodilatatoare (minoxidil) în combinație cu un diuretic (pentru combaterea retenției hidrosaline compensatorii) și cu beta-blocante (pentru a contracara stimularea simpatică și a preveni angina pectorală). HTA refractară la terapie antihipertensivă corect condusă impune inițierea dializei care controlează valorile TA la majoritatea pacienților.

Controlul HTA este mai ușor de realizat odată instituită dializa cronică. Uneori, inițierea dializei se face precoce la pacienții cu hipervolemie și HTA volum-dependentă necontrolată prin dietă și tratament medicamentos. Prima măsură terapeutică este obținerea și menținerea greutateii uscate prin dietă hiposodată și restrictivă în lichide și prin ajustarea ultrafiltrării în cadrul ședințelor de dializă. Atingerea greutateii uscate prin ultrafiltrare trebuie efectuată gradat pentru a evita episoadele de hipotensiune intradialitică. În terapia medicamentoasă se folosesc aceleași hipotensoare ca în predializă, cu excepția diureticelor care nu mai au indicație. Trebuie ținut seama, însă, că unele medicamente, fiind pierdute la nivelul dializorului, necesită doze suplimentare după ședința de dializă (tabelul VI). În plus, unele hipotensoare (beta-blocante, IEC) interferă cu răspunsul compensator cardiovascular la ultrafiltrarea excesivă; de aceea, la pacienții care suportă greu ultrafiltrarea este preferabil administrarea de medicamente ce acționează rapid (exemplu nifedipină). O perioadă de 2-3 săptămâni după efectuarea fistulei arterio-

venoase este preferabil de a nu scădea excesiv valorile TA pentru a evita tromboza fistulei. O măsură suplimentară la pacienții cu HTA refractară la măsurile menționate este scăderea concentrației sodiului în soluția de dializă la 135-130 mEq/l. Crizele hipertensive apărute după inițierea terapiei cu eritropoietină pot fi combătute prin doze de atac mai mici, monitorizarea TA și inițierea promptă a terapiei odată apărută HTA.

COMPLICAȚIILE CARDIACE ÎN IRC

Complicațiile cardiovasculare reprezintă cauza majoră de deces a pacienților dializați cronic. Conform USRDS (United States Renal Data System), în 1995 în S.U.A. 41,3% din decese s-au datorat complicațiilor cardiovasculare și 5,6% accidentelor vasculare cerebrale. Registrul European de Dializă și Transplant (EDTA) raportează cifre comparabile. În anul 1995, în Europa, din totalul deceselor de cauză cardiovasculară la dializați, 15% s-au datorat bolii coronariene ischemice, 12% insuficienței cardiace, 12% morții subite, 12% infecțiilor endocardice, 11% accidentelor cerebrovasculare. Se apreciază că hemodializații cronic au un risc de infarct miocardic acut de aproximativ 18 ori mai mare decât al populației generale pentru aceeași vârstă, sex sau rasă. Riscul de complicații cardiace nu se reduce substanțial după efectuarea transplantului renal; 33% din decesele pacienților transplantați sunt de cauză cardiovasculară.

O multitudine de factori contribuie la morbiditatea și mortalitatea crescută prin boli cardiovasculare. HTA, primară sau secundară determină HVS și favorizează progresia aterosclerozei. Anemia poate produce ischemie miocardică prin scăderea aportului de oxigen al miocardului și prin sindromul hiperkinetic. Fistula arterio-venoasă poate participa la dezvoltarea insuficienței cardiace prin creșterea întoarcerii venoase. Retenția hidrosalină cronică determină hipervolemie, HTA volum dependentă, dilatarea cavitațiilor cardiace. Tulburările de metabolism lipidic și glucidic din cadrul uremiei favorizează ateroscleroză accelerată. Hiperparatiroidismul secundar poate produce calcificări vasculare și cardiace. Dezechilibrele hidroelectrolitice și acido-bazice din timpul dializei pot determina aritmii. Hemodializa în sine este considerată un factor de stres pentru aparatul cardiovascular prin accelerarea aterosclerozei, precum și prin modificările bruște din timpul ședințelor de dializă a osmolarității sanguine, a compoziției electrolitice a plasmei.

Principalele sindroame cardiovasculare ale uremicilor cronici sunt: hipertrofia ventriculară stângă, boala coronariană ischemică, insuficiența cardiacă congestivă, bolile valvulare dobândite, aritmiile, pericardita și endocardita.

Hipertrofia ventriculară stângă (HVS) apare la 60-80% din pacienți, dezvoltându-se încă din stadiile inițiale ale IRC; la unii din aceștia persistă și după transplantul renal. Există o strânsă corelație între gradul HVS și morbiditatea și mortalitatea prin boli cardiovasculare. HVS poate fi de tip

concentric, simetric - la pacienții hipertensivi - sau excentric la normotensivi. HTA, retenția hidrosalină, fistula arteriovenoasă, anemia, tratamentul cu eritropoietină sunt factorii responsabili de HVS ce pot acționa izolat sau, mai frecvent, asociați. Spre deosebire de HVS de la nonuremici, în IRC, pe lângă hipertrofia miocitară apar și fibroză miocardică interstițială și calcificări miocardice (ambele secundare hiperparatiroidismului secundar); aspectul miocardului din uremie a fost denumit clasic *cardiomiopatia uremică*.

HVS se însoțește de scăderea complianței ventriculare și disfuncție diastolică; în condițiile hipervolemiei și disfuncției diastolice, riscul edemului pulmonar acut este crescut. Pe de altă parte, ultrafiltrarea excesivă din timpul hemodializei duce la scăderea marcată a presiunii telediastolice a VS și a debitului cardiac, ceea ce explică frecvența crescută a episoadelor de hipotensiune intradialitică la bolnavii cu HVS.

HVS crește consumul de oxigen al miocardului și, prin scăderea complianței VS, scade umplerea diastolică a coronarelor contribuind la dezvoltarea ischemiei coronariene.

Benzile de fibroză și depozitele de calciu din cadrul hiperparatiroidismului cresc riscul de aritmii, în special prin mecanism de reintrare.

Diagnosticarea HVS necesită obligatoriu examen ecocardiografic. La examenul clinic, un șoc apexian puternic sau/și auscultarea zgomotelor 3 sau 4 se poate datora hipervolemiei. Creșterea raportului cardiotoracic la examenul radiologic se poate, de asemenea, datora hipervolemiei, iar examenul electrocardiografic are sensibilitate scăzută în diagnosticul HVS.

Boala coronariană ischemică (BCI) este frecventă la uremici; după moartea subită, infarctul miocardic acut reprezintă cea de-a doua cauză de deces a dializaților cronic. Principalii factori implicați în etiopatogenia BCI sunt: ateroscleroza accelerată a uremicilor, hipertrofia ventriculară stângă, fibroza miocardică, anemia, fistula arteriovenoasă, creșterea concentrației de calciu în pereții vasculari (secundar hiperparatiroidismului).

Tratamentul BCI la renali include, în primul rând, controlul volemiei și al HTA. Corecția anemiei este absolut necesară. Ca antiischemice coronariene se pot administra beta-blocante, alfa+beta-blocante și/sau blocante de calciu (în afara contraindicațiilor). Nitrații se administrează în doze reduse pentru a evita tahicardia reflexă. Terapia antiagregantă plachetară (aspirină 50-100 mg/2 zile) are aceeași valoare benefică ca și la coronarienii nonrenali. Trebuie evitată medicația inotropă (digoxin, catecolamine) datorită riscului de aritmii și efectului terapeutic redus.

În cazul în care pacienții necesită coronarografie, este important de a reduce dozele de substanță de contrast administrată în funcție de gradul reducerii funcției renale; înaintea procedurii, la pacienții cu IRC, în predializă este esențială hidratarea parenterală, eventual asociată cu furosemid pentru a preveni insuficiența renală acută. Dacă pacientul este hemodializat cronic, este necesară o ședință imediat după coronarografie pentru eliminarea substanței de contrast.

Insuficiența cardiacă congestivă (ICC) apare în principal la pacienții cu HVS și/sau BCI. Alți factori responsabili pot fi: cardiomiopatia diabetică, calcificările miocardice, supraîncărcarea cu fier (transfuzii excesive), deficiența de tiamină etc. Dezvoltarea ICC este de prognostic prost; supraviețuirea la 2 ani este sub 33% din cazuri.

La pacienții cu IRC în predializă care au IVS sau ICC, principala măsură constă în controlul adecvat al volumului extracelular prin dietă hiposodată, diuretice de ansă. IEC sunt medicamentele de elecție, mai ales la pacienții cu ICC postinfarct miocardic. Beta-blocantele trebuie evitate, dar alfa+beta-blocantele (carvedilol) pot fi administrate. Alte măsuri necesare sunt: corecția HTA, corecția anemiei, corecția debitului cardiac crescut (reducerea sau închiderea fistulei, când este cazul), tratamentul hiperparatiroidismului secundar. În cazul contraindicațiilor IEC se pot folosi prazosin sau asociația hidralazină-nitrați.

La pacienții cu ICC greu reductibilă se impune hemodializa; aceasta realizează - prin ultrafiltrare adecvată cu obținerea și menținerea "greații uscate" - controlul volumului extracelular. În plus, hemodializa are efect inotrop pozitiv prin creșterea fracțiunii ionizate a calciului. Hemodializa cu bicarbonat are indicație specială la bolnavii cu insuficiență cardiacă, oferind o mai bună stabilitate hemodinamică; totuși, la pacienții cu hipotensiune, care nu suportă ultrafiltrarea din hemodializă, trebuie avută în vedere trecerea pe dializă peritoneală; de asemenea, la pacienții cu IVS postinfarct miocardic acut este preferabil să se treacă pe dializă peritoneală sau să se amâne hemodializa 24-48 ore. O alternativă la hemodializa standard - la pacienții care nu suportă ultrafiltrarea din hemodializă și fac frecvent episoade de hipotensiune intradialitică - poate fi hemofiltrarea.

Tonicardiacele digitale la uremici își găsesc indicația numai în cazurile de IVS + aritmie supraventriculară; efectul tonicardiac, în aceste situații, este modest și grevat de numeroase complicații, în special aritmice. *Cel mai bun tonicardiac al dializatului cronic este hemodializa cu ultrafiltrare adecvată.* Sunt puține cazuri când măsurile de mai sus nu sunt eficiente și în acest caz se pot administra digitale la pacienți cu ICC în ritm sinusal (pacienți cu insuficiență cardiacă prin disfuncție sistolică). Alegerea de digitoxină sau digoxină depinde de experiența medicului. Digitoxina se elimină hepatic și timpul de înjumătățire plasmatic suferă doar ușoară alungire la uremici; încărcarea se face cu digoxină 0,25 mg i.v. urmat de întreținere cu digitoxină 0,07 mg/zi. Majoritatea nefrologilor preferă însă digoxina datorită timpului său de înjumătățire mai scurt: 1,6 zile la normali, 4,4 zile la anefrici. Doza de încărcare ca și cea de întreținere se calculează în funcție de gradul alterării RFG. La RFG > 50 ml/min doza este egală cu a pacienților nonrenali; la RFG 50-10 ml/min se administrează 25-75% din doza uzuală la interval de 36 ore, iar la RFG < 10 ml/min 10-25% din doză la 2 zile. Digoxina nu necesită suplimentare după dializă deoarece nu se dializează fiind legată în proporții mari de țesuturile țintă și de proteinele

plasmatică. În caz de toxicitate digitalică, hemodializa este inefficientă și în cazurile amenințătoare de viață se poate face hemoperfuzie.

Aritmiile sunt frecvente la uremici, diselectrolitemiile fiind cauza majoră (în special hiper- sau hipopotasemiile); riscul este crescut la pacienții cu BCI, HTA, IVS, cei cu anemie, pacienții digitalizați. Administrarea antiaritmiceilor trebuie să țină seama de calea de eliminare și de gradul IRC.

Datorită aterosclerozei accelerate, dislipidemiei, dar mai ales a hiperparatiroidismului secundar, dializații de cursă lungă au risc crescut de a dezvolta *calcificări ale valvelor cardiace*. Cele mai frecvente valvulopatii sunt stenoza aortică și insuficiența mitrală. Pe lângă tratamentul specific, este absolut necesar tratarea hiperparatiroidismului. Dacă se impune tratament chirurgical, este preferabil de a folosi proteze metalice, întrucât bioprotezele se însoțesc și ele de risc crescut de calcificare.

Pericardita în IRC poate apărea în două contexte:

- pericardita din uremia avansată, care reprezintă indicație de introducere în program de dializă; incidența ei a scăzut în ultimii ani datorită inițierii precoce a dializei;

- pericardita dializaților cronic care apare la circa 30% din pacienți și în a cărei etiologie sunt implicate: infecțiile virale, subdializarea.

Pericardita poate fi de tip serofibrinos dar, mai frecvent, este de tip exsudativ cu exsudat seros/serosanguinolent/hemoragic; la dializați lichidul pericardic are tendință de a fi hemoragic, iar la cei nedializați poate exista exsudat în cantitate mare.

Simptomatologia îmbracă rar tabloul clasic, în special la nedializați. În prezența unui examen obiectiv sugestiv, ecocardiografia este metoda cea mai fiabilă de diagnostic pozitiv; ecocardiografiile repetate sunt necesare și pentru evaluarea răspunsului la tratament. Celelalte investigații: radiografie pulmonară (cardiomegalie fără stază pulmonară), electrocardiogramă (micro-voltaj QRS, alternanță electrică în revărsatele mari) sunt mai puțin fidele.

Complicațiile acute ale pericarditei - tamponada pericardică, aritmiile (în special supraventriculare), miocardita acută de însoțire - sunt frecvent înregistrate, dacă nu se instituie rapid tratament. Mult mai rar se notează complicații cronice (pericardita cronică constrictivă).

Tratamentul pericarditei depinde de momentul apariției și de forma clinică. La pacienții în stadiu uremic, apariția pericarditei este una din indicațiile inițierii hemodializei. La dializații cronic, în cazul unei pericardite fibrinoase sau cu lichid puțin, este necesară modificarea orarului de dializă: de obicei se practică ședințe zilnice a câte 2-3 ore până la vindecarea pericarditei (în medie 2 săptămâni). Folosirea heparinei se însoțește de riscul pericarditei hemoragice; anticoagularea regională sau heparinele cu greutate moleculară mică sunt de preferat. Apariția pericarditei la un dializat cronic necesită diagnosticul cauzei ori de câte ori este posibil; subdializarea (fistulă insuficient dezvoltată cu flux sanguin mic, "doză" insuficientă de dializă) este cea mai frecventă cauză. În cazul unei etiologii virale, poate fi necesară asocierea de antiinflamatorii nesteroidiene sau corticosteroizi.

Evoluția spre tamponadă necesită pericardiocenteză de urgență. În cazul dezvoltării pericarditei constrictive cronice este necesară pericardiectomie.

Endocardita bacteriană la nedializați apare cu aceeași frecvență ca și în populația generală. Boala se produce frecvent însă la hemodializați, punctul de plecare al infecției fiind abordul vascular infectat; germenii cauzali cei mai frecvenți sunt stafilococul auriu (peste 70% din cazuri) și stafilococul epidermidis. Simptomatologia endocarditei la dializați este cel mai adesea atipică; subfebrilitatea este cel mai frecvent semn, dar poate și lipsi. Examenul obiectiv este, de asemenea, neconcludent, dar semnul cel mai constant este splenomegalia. Leucocitoza, VSH-ul crescut, proteina C reactivă crescută sunt utile pentru diagnostic, ca și anemia progresivă și rezistența - fără altă cauză - la eritropoietină. Ecocardiografia - inclusiv transesofagiană - și hemoculturile pozitive sunt cele mai fiabile metode de diagnostic pozitiv. Tratamentul trebuie efectuat conform antibiogramei cu o durată de minim 6 săptămâni; în timpul terapiei sunt necesare hemoculturi repetate. În prezența suspiciunii clinice de endocardită, antibioterapia se prescrie chiar dacă hemoculturile sunt repetat negative, mortalitatea uremicilor cu endocardită netratată fiind foarte crescută; terapia se face cu cefalosporine, aminoglicozide și vancomicină.

7. TULBURĂRI HEMATOLOGICE ÎN IRC

SÂNGERĂRILE ȘI TULBURĂRILE DE COAGULARE ÎN UREMIE

Aspecte clinice. Sângerările fac parte din tabloul clinic al uremiei. Acestea sunt, de obicei, moderate și, dintre ele, cele mai comune sunt echimozele, purpura, epistaxisul, sângerări la locurile de puncție venoasă. Mai puțin frecvente sunt gingivoragiile, sângerările gastrointestinale, pericarditele hemoragice, hemoragiile retroperitoneale, intracraniene. Instituirea dializei reduce semnificativ frecvența sindroamelor hemoragice, dar ele continuă să reprezinte o problemă în special în timpul intervențiilor chirurgicale sau al procedurilor invazive.

Sângerările gastrointestinale sunt cauzate în special de boala ulceroasă, esofagita de reflux, leziuni angiodisplazice ale tubului digestiv. Dializații cu nefropatie secundară SIDA pot avea sângerări digestive datorate unui sarcom Kaposi, limfom nonhodgkinian sau unei colite cu citomegalovirus.

Pericardita hemoragică, cu sau fără evoluție către tamponadă pericardică, ca și pleurezia hemoragică au fost descrise mai frecvent în anii în care dializa era mai greu accesibilă și sunt mai rare astăzi.

Sângerări spontane retroperitoneale pot apărea la uremicii cu periarterită nodoasă, HTA, hidronefroza.

Hematomul subdural reprezintă o complicație destul de frecventă la hemodializați (5-15%), afectând de obicei regiunea frontală sau parietală;

apare în special la pacienții în tratament cu anticoagulante orale, marii hipertensivi. Mortalitatea este crescută în special la pacienții care necesită sancțiune chirurgicală.

Patogenie. Patogenia sindromului hemoragipar din uremie este multifactorială (tabelul VII). *Principala deficiență este la nivelul hemostazei primare;* este alterată interacțiunea dintre plachete și peretele vascular. Capacitatea de aderare a trombocitelor este redusă, fragilitatea capilară crescută, timpul de sângerare alungit.

Factorii coagulării sau ai sistemului fibrinolitic sunt normali în uremie, dar sunt modificați principalii inhibitori naturali ai coagulării. Astfel, nivelurile de *anti-trombină-III* sunt crescute, în timp ce activitatea *proteinei C* este scăzută, datorită unui inhibitor plasmatic care interferează cu acțiunea acesteia.

Numărul de trombocite este normal sau nesemnificativ scăzut în uremie, dar sunt prezente alterări complexe ale funcțiilor trombocitare. S-au evidențiat reduceri ale nivelului de serotonină plachetară și ale ADP plachetar, deficite de secreție și eliberare a β -tromboglobulinei și a α -granulelor proteice, reducerea capacității de a genera tromboxan A_2 . Capacitatea de agregare plachetară, precum și aderarea trombocitelor la locul peretelui vascular lezat sunt diminuate.

Prostaciclina vasculară (PGI) - puternic vasodilatator și inhibitor al funcției plachetare - este produsă în cantități excesive de către endoteliul vascular. *Factorul von Willebrand* - necesar interacțiunii plachete - perete vascular - prezintă în uremie alterări calitative și cantitative.

Tendența hemoragică în uremie este influențată și de *hematocritul scăzut*. Eritrocitele au un rol esențial în hemostaza primară și anemia poate influența în mod negativ componenta reologică a interacțiunii dintre plachete și peretele vascular.

În uremie *există un exces de formare a oxidului nitric*, substanță vasoactivă care inhibă funcția plachetară; timpul de sângerare prelungit se normalizează complet după administrarea de N-monometil-L-arginină, un inhibitor competitiv al sintezei oxidului nitric.

Hemodializa poate accentua tendința de sângerare a uremicilor, ca urmare a contactului sânge-membrană de dializă care activează plachetele. Heparina utilizată în dializă poate produce activare trombocitară și/sau trombocitopenie. Contactul sânge-membrană poate activa monocitele cu eliberare de citokine, care stimulează eliberarea de cantități mari de oxid nitric din endoteliu.

TABELUL VII

Factori posibil implicați în patogeneza sângerării din uremie

Disfuncția plachetară

- Scăderea disponibilității factorului 3-plachetar
- Reducerea serotoninei și a ADP plachetar

TABELUL VII (continuare)

Creșterea AMPc intracelular
Scăderea producției de tromboxan A ₂
Deficiențe în activitatea ciclooxigenazei
Anomalii în mobilizarea Ca plachetar
Toxine uremice
<i>Interacțiuni anormale între plachete și peretele vascular</i>
Producție crescută de PGI ₂
Alterări în degradarea PGI ₂
Alterări ale factorului VIII-von Willebrand
<i>Anemia</i>
Alterări ale aderării plachetare
Alterarea reologiei sanguine
<i>Producție anormală de oxid nitric</i>

Tratamentul sângerilor din uremie. Inițierea dializei ameliorează anomaliile funcționale ale plachetelor și reduce, dar nu elimină, riscul hemoragiilor. Hemodializa în sine poate contribui la disfuncția plachetară și la tendința de sângerare prin efectele nedorite ale contactului sânge-membrană și prin utilizarea heparinei. Pentru a minimaliza efectele prohemoragice ale utilizării heparinei s-au încercat diferite alternative. Una din acestea ar fi heparinizarea "regională", în care se administrează heparină pe linia arterială și protamină pe linia venoasă a circuitului extracorporeal; rezultatele sunt limitate datorită necesarului de doze mari de heparină, complicațiilor hemoragice ale protaminei sau apariția rebound-ului. Heparinele cu greutate moleculară mică pot fi folosite la pacienții cu risc crescut de sângerare; acestea previn coagularea circuitului extracorporeal cu aceeași eficiență ca și heparina nefracționată și au anumite avantaje: determină sângerări oculte în cantitate mai mică (necesar mai mic de transfuzii pe termen lung), și au efect trombocitopenic minim. *Dializa peritoneală* este de preferat la pacienții cu risc hemoragic crescut; îndepărtarea toxinelor uremice responsabile de disfuncția plachetară se face cu aceeași eficiență ca și prin hemodializă, dar nu este necesară folosirea unui anticoagulant; în plus, anemia pacienților dializați peritoneal este de mai mică amploare.

Transfuziile cu masă eritrocitară corectează timpul de sângerare alungit, lucru evident după ce hematocritul crește peste 30%. Rezultate similare se obțin și după corectarea parțială a anemiei cu eritropoietină.

În strategia terapeutică a sângerărilor din uremie s-au încercat și alte medicamente: crioprecipitat, desmopresină, estrogeni conjugați. Acestea sunt rar administrate cronic datorită efectului limitat pe termen lung.

ANEMIA DIN INSUFICIENȚA RENALĂ CRONICĂ

Etiopatogenic. În insuficiența renală cronică, anemia este regulă la o creatininemie > 3 mg% și evoluează paralel cu alterarea progresivă a

funcției renale. Simptomatologia generată de sindromul anemic poate fi singura manifestare clinică la debutul bolii. Bolnavii cu IRC tolerează mai bine anemia deoarece, de regulă, instalarea ei se produce treptat. Anemia este normocromă, normocitară, cu număr de reticulocite normal sau scăzut, sideremie, transferină și feritină normale; pe frotiul periferic pot apărea eritrocite fragmentate; măduva este de obicei normală.

Etiopatogenia anemiei din IRC este multifactorială. Cauza principală este reprezentată de deficitul de producție a eritropoietinei la nivelul rinichiului insuficient. Se pot adăuga și o serie de alți factori:

- inhibarea eritropoiezei prin toxine uremice: spermină, spermidină, lipide polare, PTH (induce fibroză medulară);
- hemoliza cronică produsă de toxinele uremice, rigidizarea hematiilor prin hiperfosfatemie, hipersplenism etc.;
- deficitul de fier (la pacienții cu sângerări);
- deficitul de acid folic (aport deficitar prin dietă, medicamente antifolice etc.).

Anemia din IRC necomplicată este normocitară, dar volumul mediu al hematiei poate varia în funcție de supraadăugarea deficienței de fier și/sau acid folic. Intensitatea anemiei crește odată cu creșterea creatininemiei, dar există excepții de la această regulă. În unele afecțiuni gradul anemiei este mai mic în comparație cu severitatea insuficienței renale:

- boala polichistică renală: datorită hipoxiei produse de compresia chisturilor are loc o creștere a producției de eritropoietină; în stadiile inițiale ale IRC poate apărea chiar policitemie;
- nefropatii care evoluează cu HTA: ischemia renală cauzată de HTA crește secreția de eritropoietină, dar scade filtratul glomerular;
- tumorile renale;
- hepatopatii regenerative asociate: eritropoietina se produce în mod normal la nivel renal și în cantități nesemnificative extrarenal, în special în ficat; în IRC, aceste focare de producție a eritropoietinei sunt stimulate. În hepatopatiile regenerative, creșterea producției hepatice de eritropoietină este evidentă prin gradul mai mic al anemiei.

Există și situații în care anemia este mai severă decât gradul IRC, ca de exemplu: sindromul nefrotic, hiperparatiroidismul secundar sever, nefropatia endemică de Balcani, malnutriția sau deficitul de fier și/sau acid folic asociate, la întreruperea tratamentului cu eritropoietină.

Spre deosebire de alte simptome ale sindromului uremic, *anemia nu se ameliorează după inițierea hemodializei*, adăugându-se noi factori patogenici.

Hemoliza cronică se accentuează prin efectul traumatic direct produs de circuitul de dializă asupra hematiilor, prin efectul unor substanțe toxice din apa folosită pentru prepararea soluției de dializă (cupru, cloramină, nitrați, zinc, fluor) sau datorită formaldehidei utilizată pentru sterilizarea dializoarelor refozitate; dializa inefficientă, cu înlăturarea deficitară a toxinelor uremice sau diferiți factori de dializă improprie (hiper/hipotermie, hiper/hipoosmolaritate a soluției de dializă) pot, de asemenea, accentua hemoliza.

Deficitul de fier apare foarte frecvent la dializați având etiologie de obicei multiplă: absorbție intestinală scăzută a fierului din dietă, hemoragii cu diverse sedii, pierderi de sânge în dializor și circuitul de dializă, recoltări repetate de probe de sânge. Pierderile zilnice de fier ale unui hemodializat cronic sunt de peste 2 mg, motiv pentru care suplimentarea orală sau intravenoasă cu fier se practică de rutină la pacienții dializați. Scăderea rezervelor de fier este apreciată cu acuratețea cea mai bună prin dozarea feritinei serice, ale cărei valori normale sunt cuprinse între 80-100 $\mu\text{g/l}$.

Deficitul de foliați poate apărea prin aport deficitar prin dietă sau datorită pierderilor prin membrana de dializă; suplimentarea cu acid folic se practică, de asemenea, de rutină la hemodializații cronic.

Transfuziile repetate inhibă eritropoeiza și secreția de eritropoietină.

Acumularea aluminiului determină anemie microcitară prin mecanisme multiple: interferarea cu transportul și/sau utilizarea fierului, inhibiția sintezei hemului, accentuarea hemolizei prin creșterea fragilității eritrocitare.

Hiperparatiroidismul secundar sever produce fibroză medulară, cu diminuarea eritropoeizei.

Subdializarea determină acumularea de toxine uremice care pot avea efect hemolitic sau inhibă eritropoeiza.

Anemia este mai puțin severă la pacienții dializați peritoneal la care clearance-ul "moleculelor medii" (cu efect inhibitor asupra eritropoeizei) este mai bun, nu apar hemoliza și pierderile de sânge la nivelul circuitului de dializă, sindroamele hemoragice favorizate de heparina din hemodializă sunt absente.

Unii dializați de cursă lungă dezvoltă boală polichistică renală dobândită, caz în care poate apărea ameliorarea anemiei și chiar policitemie prin secreția excesivă de eritropoietină la nivelul pereților chisturilor.

Anemia din IRC se însoțește de o serie de modificări adaptative: scăderea afinității hemoglobinei pentru oxigen, conducând la o creștere a eliberării oxigenului în țesuturi, ceea ce scade hipoxia tisulară; creșterea debitului cardiac și sindrom hiperkinetic; redistribuirea sângelui din periferie către organele vitale.

Tratament. Deși etiologia anemiei din IRC este multifactorială, deficitul de eritropoietină este factorul etiologic major; administrarea de eritropoietină recombinată umană (EPO) reprezintă terapia de elecție. Din motive economice, chiar în țările cu standard economic ridicat, terapia cu EPO se inițiază odată cu intrarea în dializă; există puține excepții în care severitatea anemiei impune inițierea predialitică a EPO, cum ar fi, spre exemplu, nefropatia endemică de Balcani. Ca urmare, diagnosticarea și tratarea factorilor ce accentuează anemia sunt deosebit de importante atât în predializă, cât și după inițierea dializei.

Profilaxia anemiei cuprinde o serie de măsuri cu caracter general: evitarea sângerărilor (suferințe gastrointestinale, recoltări, pierderi în cursul dializei), terapia eficientă a infecțiilor, evitarea medicamentelor cu potențial nefrototoxic sau hemolitic.

Tratamentul anemiei - înaintea inițierii eritropoietinei (dacă este necesară) - necesită obligatoriu diagnosticarea și tratarea deficitelor de materiale necesare eritropoiezei: fier, acid folic, vitamina B₁₂; suplimentarea cu aceste medicamente se practică de rutină. Administrarea de hormoni androgeni stimulează producția endogenă de eritropoietină din țesutul renal rezidual sau din focarele extrarenale, dar efectele extrem de modeste și reacțiile secundare pe termen lung (virilizare, colestază, toxicitate hepatică) au limitat folosirea acestor medicamente. Transfuziile de sânge, frecvent utilizate în perioada în care eritropoietina nu era disponibilă, au numeroase neajunsuri: suprimă focarele endogene de eritropoietină, produc - în administrare repetată - supraîncălcarea cu fier a diferite organe (cord, ficat, pancreas etc.), se însoțesc de risc crescut de transmitere a hepatitei virale, HIV, citomegalovirus, aduc antigene HLA străine cu dezvoltarea de anticorpi citotoxici, ceea ce crește riscul de rejet în cazul unui transplant renal. Din aceste motive, transfuziile de sânge repetate - ca singur tratament al anemiei - constituie o eroare. Transfuziile de sânge își găsesc indicația în cazurile urgente: după accidente hemoragice sau hemolitice severe, la pacienți cu insuficiență cardiacă agravată de anemie etc., urmând ca, pe termen lung, să se administreze tratament etiopatogenic.

Tratamentul cu eritropoietină. *Tratamentul de înlocuire cu eritropoietină este terapia de elecție a anemiei în IRC.*

Eritropoietina recombinată umană (EPO) - produsă prin inginerie genetică - are o greutate moleculară de 30400 daltoni; se administrează numai parenteral, fiind inactivată de sucurile gastrice. Timpul de înjumătățire plasmatic este mai mare în cazul administrării subcutanate; deși biodisponibilitatea EPO administrate subcutanat este mai mică, dozele necesare obținerii aceluiași efect sunt cu 10-15% mai mici decât în administrarea intravenoasă. Administrarea i.v. se face în 3 prize pe săptămână, în timp ce administrarea subcutanată se poate face în 2 prize, dar și în priză unică săptămânală. EPO se absoarbe și prin membrana peritoneală, dar biodisponibilitatea este mult mai mică decât în cazul administrării subcutanate. Administrarea subcutanată este preferată la uremicii în predializă, la pacienții dializați peritoneal sau la cei ce fac hemodializă la domiciliu; administrarea intravenoasă se face de obicei hemodializaților în spital.

Răspunsul la EPO - ameliorarea/corectarea anemiei - este dependent de doză, dar are mare variabilitate individuală; cauzele sunt necunoscute, dar nu au legătură cu nivelul creatininemiei și uremiei, cu durata de viață a hematiilor, aluminiul seric, farmacocinetica drogului etc. Inițierea terapiei cu EPO este indicată la pacienții cu hematocrit sub 30%. Nivelul țintă al hematocritului care trebuie atins sub tratament este controversat; un hematocrit țintă de 30-34% (hemoglobină de 10-12 g/dl) era clasic considerat optim de majoritatea studiilor, dar tendința actuală este ca hematocritul țintă să fie de 34-37% (hemoglobină 12-14 g/dl).

Doza de atac este de 50 UI/kg (2 000-4 000 UI) de 3 ori pe săptămână în administrare i.v. sau de 25 UI/kg (1 000-2 000 UI) de 3 ori pe

săptămână în administrare subcutanată. Răspunsul se evaluează după 2 săptămâni; în funcție de nivelul hematocritului, dozele se cresc sau se scad în trepte de 12,5 - 25 UI/kg/săptămână. După atingerea nivelului țintă al hematocritului, monitorizarea terapiei se face la intervale de 4 săptămâni. În administrare subcutanată, terapia de întreținere cu EPO se poate face în două sau chiar o singură priză săptămânală.

Răspunsul optim la terapia cu EPO necesită depozite întregi de fier. De aceea, încă dinaintea inițierii tratamentului cu EPO dar și în timpul tratamentului, este necesară diagnosticarea și tratarea atât a deficienței absolute de fier (ferritină serică sub 100 $\mu\text{g/l}$), cât și a deficienței relative, funcționale de fier (ferritină serică normală sau scăzută dar saturația transferinei sub 20%). Suplimentarea cu fier se poate face oral în doze de 200 mg fier elementar/zi cu controlul metabolismului fierului (ferritină, saturația transferinei, indici corpusculari, număr de eritrocite hipocrome) lunar până se atinge hematocritul țintă, apoi la intervale de 3 luni. Pacienții cu complianță scăzută la tratamentul oral sau cei care nu răspund necesită administrarea de preparate intravenoase de fier; administrarea intravenoasă de fier se poate face numai în faza de atac cu EPO când sunt necesare cantități mari de fier pentru corectarea anemiei; odată atins hematocritul dorit, doza de EPO se reduce și scade și necesarul de fier.

În afara deficienței de fier, o serie de alți factori pot scădea răspunsul la EPO: infecțiile sau inflamațiile cronice, neoplaziile, malnutriția, deficiențe vitaminice (B_6 , B_{12} , C) sau de acid folic, hiperparatiroidismul secundar, medicamente (IEC), toxinele uremice (în predializă sau în cazul unei dialize ineficiente).

Corectarea anemiei prin tratament cu EPO se însoțește de o serie de *efecte favorabile*, care cresc calitatea vieții uremicului cronic. Cea mai importantă consecință este scăderea debitului cardiac, a consumului de oxigen al miocardului, a hipertrofiei ventriculare stânga, având ca urmare scăderea morbidității și mortalității prin boli cardiovasculare și creșterea capacității de efort a pacientului. Prin corectarea anemiei se reduce necesarul de transfuzii și scade riscul de supraîncărcare cu fier. Sunt reduse, de asemenea, riscurile hemoragice, crește apărarea imună.

În timpul terapiei cu EPO pot apărea unele *reacții adverse*. *Instalarea HTA sau agravarea unei HTA preexistente* este notată frecvent în timpul tratamentului. În etiopatogenia HTA sunt implicați mai mulți factori: creșterea rezistenței periferice prin înlăturarea vasodilatației compensatorii, creșterea vâscozității sanguine, creșterea producției de endotelină, efectul presor direct al EPO. Pot surveni crize hipertensive cu encefalopatie și convulsii generalizate tonicoclonice, inclusiv la pacienți normo- sau hipotensivi. În timpul terapiei cu EPO este necesar frecvent creșterea dozelor de medicamente hipotensoare; HTA necontrolabilă sub terapie agresivă este una din indicațiile întreruperii EPO. *Tromboza abordului vascular* este notată mai rar în timpul tratamentului cu EPO și necesită creșterea dozei de heparină; responsabile de această complicație par a fi: creșterea vâscozității sanguine,

scăderea timpului de sângerare, creșterea agregării și adezivității trombocitelor, creșterea nivelului de antitrombină III. *Sindromul pseudogripal*, rar, apare mai ales la debutul tratamentului; uneori este însoțit de dureri osoase intense, care se remit la administrarea mai lentă (3-5 minute). *Alergia la EPO* (mai ales la componentele inactive din preparat - exemplu, albumina umană), HTA rezistentă la terapie, efectuarea transplantului renal sunt situații în care tratamentul cu EPO trebuie întrerupt. Oprirea temporară este necesară în timpul unui infarct miocardic acut sau a unui accident vascular cerebral, datorită efectelor vasculare nedorite ale EPO.

9. OSTEODISTROFIA RENALĂ

Termenul de osteodistrofie renală (ODR) este folosit pentru a defini patologia scheletică din IRC (tabelul VIII), dar majoritatea autorilor includ în această entitate și calcificările extraosoase. În principal există 2 sindroame osoase caracteristice IRC: boala cu turnover crescut (osteita fibroasă) și boala cu turnover scăzut (osteomalacia și boala adinamică osoasă). Alterarea metabolismului fosfocalcic și al vitaminei D, precum și acumularea de aluminiu sunt factorii principali responsabili de aceste modificări. La dializații cronic se adaugă amiloidoza de dializă datorată acumulării de β_2 microglobulină. În rare cazuri, patologia scheletică din IRC se poate datora altor factori (tabelul IX).

TABELUL VIII

Principalele sindroame din cadrul osteodistrofiei renale

Modificare histologică osoasă	Cauza
Osteita fibroasă	hiperparatiroidism secundar
Boala adinamică osoasă	acumulare de aluminiu balanță calcică pozitivă exces de vitamină D ₃ activă granulomatoză DZ
Osteomalacia	acumulare aluminiu deficiență de 25(OH)D ₃ balanță calcică negativă acidoză metabolică
Amiloidoza de dializă	acumulare β_2 microglobulină

TABELUL IX

Factori posibil implicați în afectarea osoasă din IRC

- hipermagneziemia
- hiperoxalemia primară sau dobândită
- excesul de acid ascorbic
- acumularea osoasă de fluoruri
- factori cu rol incert:
 - administrarea de heparină
 - hipofosfatemia
 - iatrogenia (anticonvulsivante, paratiroidectomie)
- factori nelegați de uremie: mielom multiplu, metastaze osoase etc
- infecții - osteomielită.

Incidența diferitelor forme de ODR

<i>Boala cu turnover crescut</i>	
Osteita fibroasă	53%
<i>Boala osoasă cu turnover scăzut:</i>	
Boala adinamică osoasă	27%
Osteomalacia	7%
<i>Altele (boală mixtă, amiloidoză)</i>	13%

ETIOPATOGENIE

1. **Osteita fibroasă** se datorează hiperparatiroidismului secundar modificărilor homeostaziei fosfocalcice și ocupă primul loc în incidența cauzelor ODR (tabelul X).

Scăderea vitaminei D₃ active (calcitriolului) determină hipersecreție de PTH la nivelul glandelor paratiroide atât prin efect direct (la nivelul glandei există receptori pentru vitamina D₃), cât și indirect prin hipocalcemia secundară; în stadiile mai avansate ale IRC participă și retenția de fosfați. Cei trei factori trigger ai hipersecreției de PTH - scăderea calcitriolului, hipocalcemia și hiperfosfatemia - determină hipertrofia și hiperplazia glandei paratiroide. Scăderea catabolizării renale contribuie și ea la creșterea PTH seric. Hiperparatiroidismul secundar (HPTH) este o modificare adaptativă a organismului ce încearcă să normalizeze echilibrul fosfo-calcic; în ciuda valorilor crescute ale PTH, valorile calciului seric sunt normale sau scăzute în IRC. Explicațiile sunt multiple: rezistența scheletului la acțiunea PTH (datorată toxinelor uremice, retenției de fosfați și deficitului de 1,25(OH)D₃) sau modificarea nivelului de referință al calcemiei necesar pentru suprimarea secreției de PTH. La unii uremici, nivelul prag al calcemiei necesar pentru a produce supresia secreției de PTH, este mult mai mare; aceștia dezvoltă HPTH sever cu hipercalcemie și hiperplazie, adesea nodulară, a glandelor paratiroide, cu secreție autonomă de PTH (HPTH terțiar sau "autonom").

PTH în exces determină creșterea turn-over-ului osos, asociată cu fibroză peritrabeculară; o parte din osul trabecular este înlocuit de cavități de resorbție pline cu osteoclaste (lacunele lui Howship), care se umplu cu țesut fibros. Benzile de collagen iau o conformație neregulată cu aspect de "țesătură", aranjament ce determină un răspuns mecanic defectuos al osului la stres și tendință la osteoscleroză.

2. **Boala cu turnover osos scăzut** cuprinde osteomalacia și boala adinamică osoasă (boala aplastică osoasă). Osteomalacia se caracterizează prin mineralizare defectuoasă a matricei osoase, ceea ce duce la creșterea frontului osteoidului nemineralizat. Boala aplastică osoasă se caracterizează prin deficit de sinteză a matricei osoase și, parțial, și de deficit de mineralizare a ei.

Acumularea osoasă de aluminiu (Al) este factorul cauzal principal al bolii cu turnover scăzut. Afectarea osoasă din cadrul osteopatiei aluminate se asociază cu encefalopatie și anemie rezistentă la fier. Sursele de Al sunt: apa folosită pentru prepararea soluției de dializă, chelatorii de fosfați ce conțin Al, citrații care cresc absorbția intestinală a Al.

Osteomalacia nonaluminică se datorează în principal deficienței de $25(\text{OH})\text{D}_3$, mai frecventă la uremici decât în populația generală. În producerea deficienței de $25(\text{OH})\text{D}_3$ pot interveni sinteza redusă (lipsa expunerii la soare, rezistența pielii la acțiunea ultravioletelor) sau pierderile crescute (pierderi ale proteinei ce leagă vitamina D_3 în ser prin urină la nefrotici sau prin fluidul de dializă la dializații peritoneale). Acidoza metabolică din cadrul unor nefropatii tubulointerstițiale cronice poate fi factorul determinant al osteomalaciei. La dializați balanța calcică negativă (aport redus în dietă, concentrație scăzută în soluția de dializă) poate determina osteomalacie.

Boala adinamică osoasă nonaluminică se caracterizează printr-o supresie inadecvat de mare a secreției PTH. Este mai des întâlnită la diabetici. Poate apărea în condițiile administrării excesive de preparate de vitamina D_3 sau calciu per os sau a unei concentrații crescute a calciului în soluția de dializă. Dacă aceste cauze sunt excluse, trebuie căutată o granulomatoză (sarcoidoză, tbc, micoză etc) care se însoțește de hipersecreție de vitamina D și hipercalcemie.

3. **Amiloidoza de dializă** apare în contextul acumulării în serul pacienților dializați a unei proteine modificate de β_2 microglobulină care se depozitează la nivelul articulațiilor și osului periarticular. Aceste depozite stimulează resorbția osteoclastică și determină eliberarea calciului din oase.

TABLOU CLINIC

Manifestările clinice ale ODR sunt, în principal, manifestări osteoarticulare, de multe ori nesuggestive pentru etiopatogenie. La acestea se pot adăuga manifestări extraosoase specifice unui anumit sindrom.

Manifestările osteoarticulare sunt variate. *Durerile osoase* continue, profunde, localizate la nivelul coloanei lombare, șolduri, genunchi sau membre inferioare domină tabloul clinic. Intensitatea lor nu se corelează cu modificările radiologice sau bioptice osoase. Durerile apărute în special la mobilizare și atenuate în repaus sunt apanajul osteitei fibroase; în osteomalacia produsă de acumularea de aluminiu sau în afectarea osoasă secundară depunerii de amiloid, durerile apar în special în repaus și au un caracter mai localizat, de obicei la nivelul coloanei lombare. *Slăbiciunea musculară* interesează musculatura proximală (dificultăți la urcarea scării, la ridicarea din poziția șezândă); în patogenie sunt implicate deficitul de vitamină D_3 și/sau HPTH secundar. *Deformările osoase* sunt apanajul osteopatiei induse de aluminiu dar, la copii, se pot datora și hiperparatiroidismului secundar și se asociază cu întârzierea în creștere. Pot apărea curbarea tibiei, femurului;

deviații osoase datorită alunecării epifizei distale a radiusului, ulnei, epifizei proximale a femurului. *Fracturile patologice* apar mai frecvent la pacienții cu osteopatie aluminică dar se pot întâlni și în fazele avansate ale HPTH.

Manifestările clinice asociate, specifice hiperparatiroidismului secundar. *Pruritul* este considerat a avea ca etiologie principal responsabilă HPTH secundar cu depuneri subcutanate de săruri de calciu. Dispare la majoritatea pacienților după paratiroidectomie subtotală. *Periartrita* evoluează cu durere acută, tumefierea și roșeața articulației, a structurilor periarticulare, cu lichid articular limpede, fără cristale. Se caracterizează prin prezența de depozite calcare periarticulare. *Rupturile spontane de tendoane* apar mai frecvent la nivelul tendoanelor cvadricepsului, degetelor. *Calcifilaxia* este un sindrom caracterizat prin necroze ischemice periferice și calcificări vasculare. Leziunile ischemice încep ca tumefiere violacee, dureroasă a pielii urmate de ulcerarea pielii degetelor, coatelor sau țesutului adipos/muscular al coapselor și, eventual, suprainfecție. Calcificările arteriale interesează media și pot fi asimptomatice, descoperindu-se radiografic. Paratiroidectomia subtotală duce la vindecarea leziunilor în 1-4 săptămâni. "*Red eye syndrome*" definește iritația ochiului cu conjunctive injectate la nivelul cărora se depun săruri calcice. *Pseudoguta* se manifestă prin atacuri dureroase de artrită datorate depunerii intraarticulare de săruri de pirofosfat de calciu. Pot apărea *manifestări din partea altor organe țintă ale PTH crescut*: depuneri de săruri de calciu la nivel cutanat, al mușchilor scheletici, miocardului (fibroză miocardică), țesutului de conducere cardiac (tulburări de conducere), septurilor interalveolare (fibroză pulmonară), măduvei osoase (accentuarea anemiei), organe sexuale, pancreas, sistem nervos etc.

Osteopatia aluminică asociază manifestări specifice extraosoase: anemie hipocromă microcitară datorată supresiei eritropoiezei, encefalopatie, cașexie.

Amiloidoza de dializă devine manifestă clinic la pacienți hemodializați de peste 7-8 ani; caracteristice sunt artropatiile distructive în special la nivelul articulațiilor mari ale membrilor și articulațiilor intervertebrale și simptome neurologice (sindrom de canal carpian prin depunere de β_2 microglobulină la nivelul ligamentului transvers carpian).

EXPLORĂRI DE LABORATOR ÎN ODR (tabelul XII)

Diagnosticul tipului de afectare osoasă în IRC și a cauzei necesită dozarea: fosfatemiei, calcemiei, fosfatazei alcaline, PTH seric, calcitriolului, vitaminei 25(OH) D_3 serice, Al din sânge și os. Nu există teste de laborator specifice amiloidozei de dializă.

Fosfatemia. Fosfatemia nu reprezintă un marker fidel al afectării osoase din IRC, fiind influențată de numeroși factori: dieta, antiacidele chelatoare de fosfați, funcția renală reziduală, eficacitatea dializei, deficiența de vitamină D_3 , tratamentul cu calcitriol, alimentația parenterală, aportul de cal-

ciu etc. *Hiperfosfatemia* este frecventă în IRC avansată și se menține și după inițierea dializei datorită prescrierii unei diete bogate în proteine (bogată și în fosfați). Administrarea de preparate de vitamina D₃ crește fosfatemia prin stimularea absorbției intestinale a fosfaților (de aceea, în prealabil este necesară normalizarea fosfatemiei prin administrarea de chelatori).

Calcemia. Cel mai frecvent, la uremici există *hipocalcemie*, care se normalizează după inițierea dializei. *Hipercalcemia* la dializații cronic este întâlnită în cadrul hiperparatiroidismului terțiar sau al osteomalaciei aluminice (Al crește Ca legat din plasmă și scade Ca ionic; pe măsură ce Ca ionic scade, se produce mobilizarea Ca din oase și interstițiu în vase); altelei este de cauză iatrogenă sau are cauze independente de uremie (tabelul XI).

TABELUL XI

Cauzele hipercalcemiei la dializați

-
- HPTH "terțiar"
 - intoxicație aluminică
 - supradozaj de preparate de vitamina D₃
 - balanță pozitivă a calciului (aport crescut de chelatori de fosfați ce conțin calciu, administrare de Ca oral, soluție de dializă cu Ca crescut)
 - resorbție osoasă crescută: mielom, metastaze osoase etc
 - producție crescută endogenă de calcitriol: sarcoidoză, alte boli granulomatoase
-

Fosfataza alcalină. Activitatea crescută a fosfatazei alcaline este caracteristică HPTH secundar și se corelează cu gradul afectării histologice din osteita fibroasă. Este considerată unul din cei mai buni indicatori neinvazivi de afectare osoasă din cadrul HPTH, dar trebuie interpretată în relație cu γ -glutamil transferaza pentru a exclude o eventuală coleastăză.

PTH-ul seric este crescut la majoritatea uremicilor, dar nu există o bună corelație între concentrația serică și intensitatea osteitei fibroase. O parte din dializați au hipercalcemie și PTH seric foarte crescut (asocierea caracterizează HPTH "terțiar", autonom).

Vitamina D₃. La uremici se constată, în peste 60% din cazuri, scăderea concentrației 25(OH)D₃. Deficiența poate fi relativă (valori între 20-50 mmol/l) sau absolută (sub 20 mmol/l). Valori crescute de 25(OH)D₃ apar după ingestie crescută de preparate exogene.

Monitorizarea calcitriolului (1,25(OH)₂ D₃) are valoare redusă pentru diagnostic și monitorizarea tratamentului deoarece are timp de înjumătățire plasmatic scurt. Numai valorile crescute sunt importante fiind sugestive de o boală granulomatoasă la un dializat cu hipercalcemie de etiologie necunoscută.

Aluminemia plasmatică. Monitorizarea aluminemiei trebuie efectuată de 2-3 ori/an. Valorile normale ale aluminemiei sunt între 2-5 μ g/l. La dializați se acceptă până la 60 μ g/l. Peste această valoare, riscul de toxicitate osoasă este mult crescut și se indică testul cu desferoxamină; dacă alu-

minemia crește peste 150 $\mu\text{g/l}$ sau la valori de peste 3 ori valoarea inițială, testul se consideră pozitiv.

TABELUL XII

Markeri biochimici în ODR

	<i>Osteita fibroasă</i>	<i>Osteopatia indusă de Al</i>	<i>Valori normale</i>
- Calciu	variabil, crescut în HPTH sever, autonom	hipercalcemie de obicei	2,2-2,6 mmol/l
- Fosfatemie	crescută	nespecifică	0,8-1,4mmol/l
- PTH	crescut	normal sau ușor crescut	1-6 pmol/l sau 10-65 pg/ml
- F. alcalină	crescută	scăzută	60-170 UI/l
- Al. plasmatic	variabil, de obicei sub 100 $\mu\text{g/l}$	mult crescut, peste 100 $\mu\text{g/l}$	2-5 $\mu\text{g/l}$
- Creșterea Al după desferioxamină	ușoară sau deloc	marcată, >150 $\mu\text{g/l}$ sau de minim 3 ori valoarea inițială	

ALTE EXPLORĂRI ÎN ODR

Examenul radiologic (tabelul XIII) evidențiază modificări specifice numai în fazele avansate. În HPTH, alături de modificările osteoarticulare caracteristice se pot evidenția calcificările vasculare sau ale țesuturilor moi (cutanate, pulmonare, miocardice, periarticular etc.); acestea sunt adesea sugestive de HPTH avansat cu hipercalcemie și hiperfosfatemie. Osteoartropatia indusă de depunerea de β_2 -microglobulină se caracterizează prin eroziuni osoase periarticulare, chisturi osoase subcondrale, artropatii distructive.

Scintigrama osoasă cu $\text{Tc}^{99\text{M}}$ difosfat este mai sensibilă decât radiografia standard în decelarea precoce a modificărilor osoase și este utilă și pentru monitorizarea răspunsului la tratament. Poate fi folosită și pentru detectarea calcificărilor extrascheletice în țesuturile moi.

Măsurarea conținutului mineral al osului se poate face prin absorbție fonică combinată cu examene radiografice detaliate; se poate folosi și la determinarea Ca total al organismului.

TABELUL XIII

Modificări radiologice în osteodistrofia renală

Hiperparatiroidism

- Semne de resorbție osoasă crescută:
 - eroziuni subperiostale a falangei medii a degetelor mâinii (în special index și deget mijlociu), extremitatea distală a claviculelor, craniu (aspect "sare și piper");
 - acroosteoliză a falangelor terminale;
 - subțierea corticalei osoase;

TABELUL XIII (continuare)

- striații ale corticalei;
 - structură trabeculară pufoasă;
 - rareori fracturi patologice.
 - Lărgirea sindesmozelor:
 - resorbție corticală a claviculelor, simfizei pubiene, articulațiilor sacroiliace.
 - Semne de osteoscleroză:
 - creșterea densității platourilor vertebrale din 1/3 superioară și inferioară în contrast cu rarefierea osoasă în zona centrală (aspect de "rugger jersey"), a metafazelor radiale și tibiale, a diploei (aspect de "ground glass" = sticlă mată).
 - Apoziție osoasă accelerată:
 - neoostoză periostală (metatarsiene, pelvis, tibia distală).
 - Calcificări ale țesuturilor moi:
 - depozite radiodense periarticulare, vasculare, viscerale (plămân, miocard), cutanate.
- Boală osoasă aluminică (nespecifică)*
- pseudofracturi (zonele Looser) la nivelul ramurii ischiopubiene, tibie, femur, radius, coaste;
 - scăderea densității osoase.
- Amiloidoza de dializă*
- eroziuni osoase periarticulare;
 - chisturi osoase subcondrale;
 - artropatii distructive.

PROFILAXIA ȘI TRATAMENTUL ODR

1. Hiperparatiroidismul secundar

Profilaxia hiperparatiroidismului secundar. Instalarea elementelor biochimice de HPTH secundar are loc încă din stadiile inițiale ale IRC, pacientul fiind adesea asimptomatic. Pentru a preveni boala cu turnover scăzut, valoarea țintă a PTH care trebuie atinsă și menținută diferă în funcție de stadiul IRC: la clearance creatinină >30 ml/min. PTH-ul optim este egal cu cel normal (10-65 pg/ml sau 1-6 pmol/l), la clearance creatinină 30-10 ml/min valoarea optimă a PTH este de 1,5-2 ori normalul, iar la pacienții cu clearance < 10 ml/min PTH optim este de 2-3 ori normalul. Există un consens privind începerea tratamentului profilactic imediat ce se depășește valori de 2-3 ori mai mari decât normal ale PTH seric.

Întrucât stimulii hipersecreției de PTH sunt scăderea vitaminei D_3 , hipocalcemia și hiperfosfatemia, măsurile profilactice se adresează acestor factori:

1. controlul hiperfosfatemiei prin dietă și/sau administrarea de chelatori de fosfați;

2. controlul calcemiei prin dietă și modificarea concentrației calciului în soluția de dializă;

3. tratament cu metaboliți bioactivi ai vitaminei D_3 .

1. *Controlul hiperfosfatemiei.* Corectarea hiperfosfatemiei este obligatorie înainte de inițierea terapiei cu vitamina D_3 . Aceasta se poate face prin dietă și/sau administrarea de substanțe chelatoare de fosfați.

Reducerea fosfaților din dietă poate fi singura măsură necesară la pacienții uremici în predializă, cărora li se recomandă un regim hipoproteic, alimentele bogate în proteine fiind bogate și în fosfați. Aportul normal mediu de fosfați al unei persoane sănătoase este de aproximativ 1-2 g/zi; un regim cu 0,6 g proteine/kg/zi se însoțește de scăderea aportului zilnic de fosfați la 500-600 mg/zi. Există însă riscul malnutriției dacă se impune o restricție proteică severă încă din fazele inițiale ale IRC. Mai mult, la dializații cronic aportul de proteine necesar este de minim 1 g/kg/zi; acestora li se poate recomanda să evite alimentele bogate în fosfați (lapte, sosuri, sucuri cu adădire de fosfați etc.), dar vor fi necesare și chelatoare de fosfați pentru controlul hiperfosfatemiei.

Chelatorii de fosfați sunt săruri de aluminiu, calciu sau magneziu care leagă fosfații formând complexe neresorbabile la nivelul intestinului. Trebuie administrați în timpul meselor sau imediat înainte de mese, dar nu între mese; administrarea între mese poate duce la creșterea absorbției de aluminiu sau de calciu ducând, pe termen lung, la intoxicație aluminică respectiv hipercalcemie.

Sunt disponibili mai mulți chelatori de fosfați (tabelul XIV). În prezent chelatorul de primă alegere este carbonatul de calciu datorită avantajelor sale: este bine tolerat, aduce aport de calciu nefiind necesară suplimentare de calciu, crește absorbția intestinală de calciu, corectează parțial acidoza metabolică. Se administrează în doze de 2-5 g/zi (până la 15 g/zi) divizate la mesele principale. Principalul efect secundar este hipercalcemia, mai ales la pacienții tratați cu calcitriol, la cei cu intoxicație aluminică, cei cu imobilizare prelungită sau cu boală aplastică osoasă. Monitorizarea calciului în timpul tratamentului este obligatorie; apariția hipercalcemiei necesită reducerea dozelor și reducerea concentrației calciului în soluția de dializă; dacă aceste măsuri nu sunt suficiente pentru a controla hiperfosfatemia și hipercalcemia, se pot adăuga chelatori cu aluminiu în doze mici sau se pot înlocui cu aceștia din urmă dar cu monitorizarea aluminemiei. Alt efect secundar frecvent este constipația.

TABELUL XIV

Chelatori de fosfați

Preparate	Doze	Efecte secundare	Observații
Hidroxid de aluminiu	3-4 g/zi	Acumulare Al	Monitorizarea Al plasmatic la 6 luni; la valori >60 μg/l se între rupe terapia și se administrează desferioxamină
Carbonat de aluminiu	3-4 g/zi	Acumulare Al	Idem
Carbonat de calciu	2-5 g/zi (max. 15 g/zi)	Hipercalcemie Constipație	Chelatorul de primă alegere
Acetat de calciu	2-4 g/zi (max. 6 g/zi)	Hipercalcemie Iritant gastrointestinal	
Hidroxid de magneziu	1-4 g/zi	Hipermagneziemie Laxativ	Potență chelatoare inferioară celorlalte preparate
Carbonat de magneziu	0,5-1,5 g/zi	Hipermagneziemie Laxativ	Potență chelatoare inferioară celorlalte preparate

Controlul hiperfosfatemiei implică și creșterea eficienței dializei; adaptarea "dozei de dializă" trebuie efectuată în funcție de nivelul fosfatemiei predialitice.

2. *Controlul calcemiei.* Uremicii au tendință la balanță negativă a calciului datorită aportului redus, absorbției intestinale scăzute (datorită deficienței de vitamină D₃), pierderii în soluția de dializă. O dietă cu 1,5-2 g calciu/zi este suficientă pentru a preveni o balanță negativă a calciului; suplimentarea cu preparate de calciu nu este necesară dacă se administrează chelați cu calciu.

Concentrația standard a calciului în soluția de dializă este de 1,5-1,75 mmol/l, concentrație considerată optimă pentru menținerea unei balanțe calcice pozitive; folosirea unei concentrații mai mari se însoțește de riscul hipercalcemiei și al depozitelor extrascheletice a calciului. În prezent datorită utilizării la majoritatea dializaților a carbonatului de calciu în controlul hiperfosfatemiei, există tendința de a folosi soluții cu concentrație mai mică de calciu (1,25 mmol/l); astfel, chelatoarele cu calciu pot fi recomandate fără a exista riscul hipercalcemiei.

3. *Tratamentul cu metaboliți ai vitaminei D₃.* Condiția sine qua non a inițierii terapiei cu preparate de vitamină D₃ este corecția obligatorie în prealabil a calcemiei și fosfatemiei. Se poate administra fie 1 α, 25(OH)₂ D₃ (calcitriol) fie 1 α (OH)D₃ (1 α-calcidol) care este transformat în calcitriol la nivelul ficatului. 1 mmol de calcitriol este echivalent cu 2 mmol de 1 α-calcidol; ca urmare dozele de 1 α-calcidol sunt duble față de calcitriol. Dozele variază între 0,125 - 0,5 μg/zi pentru calcitriol și 0,25-1 μg/zi pentru 1 α-calcidol; riscul cel mai mare în caz de supradozaj este hipercalcemia și hipercalciuria cu dezvoltarea nefrocalcinozei, mai ales la pacienții care primesc cronic tiazide care cresc reabsorbția tubulară de calciu. Prevenirea acestei complicații necesită începerea terapiei cu doze mici (0,125 μg/zi calcitriol sau 0,25 μg/zi pentru 1 α-calcidol) și monitorizarea periodică a calciului seric și urinar, a ecografiei renale (pentru diagnosticarea precoce a unei eventuale nefrocalcinoze) și a PTH seric; dacă valorile PTH seric scad sub de 2 ori normalul, tratamentul cu preparate de vitamină D₃ trebuie oprit. Sunt în studiu analogi "nonhipercalcemici" ai vitaminei D₃, cum ar fi 22-oxa-1,25-dihidroxitamină D₃.

Tratamentul hiperparatiroidismului secundar manifest. Termenul de HPTH secundar manifest se referă la cazurile în care PTH seric este de peste 8-10 ori normalul, cazuri în care hiperplazia și hipertrofia glandulară paratiroidiană a apărut deja și pacienți au semne clinice și radiologice de osteită fibroasă și fosfataza alcalină mult crescută. Tratamentul medical este de primă intenție și în aceste cazuri; în caz de eșec se indică terapie chirurgicală.

Tratamentul medical comportă aceleași măsuri expuse la profilaxie, dar dozele de vitamină D₃ necesare sunt mai mari; se poate începe cu 0,5 μg/zi calcitriol oral (sau 1 μg/zi 1 alfa calcidol), crescându-se doza în funcție

de valorile calcemiei, fosfatemiei și PTH seric. O alternativă a administrării zilnice a analogilor de vitamină D₃ este administrarea intermitentă - o dată pe săptămână - oral sau intravenos; s-a dovedit că o singură priză de calcitriol produce supresia PTH mai mult de 96 ore. Administrarea intermitentă s-a dovedit a avea eficiență egală sau - în unele studii - superioară schemei zilnice în supresia PTH și este preferabilă la pacienții cu complianță scăzută la schema zilnică, medicul urmărind direct administrarea o dată pe săptămână. Eficiența tratamentului medical se face prin monitorizarea PTH care trebuie să scadă cu cel puțin 50% după 4-8 săptămâni și cu mai mult în următoarele 6-12 luni; paralel scad fosfataza alcalină totală și izoenzima sa osoasă, osteocalcina. Este posibil ca în primele săptămâni să se înregistreze o creștere tranzitorie a fosfatazei alcaline și osteocalcinei, ceea ce arată repararea osoasă prin înlocuirea zonelor de resorbție osteoclastică cu apozitia osteoblastelor. Calcemia trebuie de asemenea monitorizată, riscul hipercalcemiei fiind mai mare când PTH și fosfataza alcalină au revenit la normal datorită scăderii turnover-ului osos și a capacității osului de a prelua calciu.

Tratamentul chirurgical este indicat la pacienții care răspund insuficient (scădere a PTH cu mai puțin de 30% după 6-8 săptămâni) sau deloc la tratamentul medical, la cei cu hiperplazie marcată a glandei paratiroidă și valori ale PTH seric mult crescute (de peste 10-12 ori normalul), la pacienții cu hipercalcemie și hiperfosfatemie care nu răspund la tratament, cei cu prurit persistent, rebel la tratament și care au PTH seric crescut, pacienții cu semne clinice (fracturi, rupturi de tendoane) de osteită fibroasă, cei cu calcificări marcate ale țesuturilor moi sau la pacienții cu calcifilaxie. Excluderea intoxicației aluminate este obligatorie preoperator, existând riscul osteomalaciei postoperator. Paratiroidectomia poate fi subtotală sau totală, cu autotransplantarea câtorva fragmente de țesut glandular la nivelul musculaturii antebrațului.

2. Profilaxia și tratamentul afectării osoase induse de aluminiu

Intoxicația cu aluminiu poate avea două surse: apa folosită pentru prepararea soluției de dializă sau medicația administrată. Defectarea instalației de purificare a apei se poate însoți de creșterea importantă a aluminului în apă; monitorizarea aluminemiei pacienților dializați poate indica acest lucru: o creștere > 60 μg/l la toți dializații sugerează o defecțiune în sistemul de purificare a apei, în timp ce o creștere numai la o parte din dializați sugerează supradozaj oral de aluminiu în dietă.

Profilaxia intoxicației aluminate la un dializat impune mai multe măsuri: identificarea sursei de aluminiu și îndepărtarea ei (purificarea apei de dializă, oprirea tratamentului cu chelatori ce conțin aluminiu și înlocuirea lor cu carbonat de calciu), evitarea substanțelor care cresc absorbția aluminului (acid citric, citrat de sodiu).

Terapia intoxicației aluminice se face cu desferioxamină. Aceasta crește eliminarea aluminiului prin mobilizarea aluminiului din depozitele tisulare și prin creșterea fracției ultrafiltrabile a aluminiului plasmatic. Aluminiul plasmatic este legat de proteine în proporție de 80-90%, restul fiind fracțiunea ultrafiltrabilă care se epurează puțin prin dializă. După administrare de desferioxamină se formează complexe de aluminoxamină și feroxamină care sunt mai ușor dializabile. Efectele secundare ale medicamentului sunt severe și frecvente: hipotensiune, encefalopatie, reacții alergice cutanate, toxicitate retiniană și auditivă, trombocitopenie. Doza medie este de 5-15 mg/kg i.v. la 7-10 zile, în timpul ședinței de dializă.

3. Terapia afectării osoase cu turnover scăzut de cauză nonaluminică

Necesită diagnosticarea cauzei și corectarea ei: corecția acidozei metabolice prin administrarea de bicarbonat de sodiu per os, controlul calcemiei prin dietă și ajustarea concentrației calciului în dializat, corecția deficienței de vitamină D₃ nativă prin administrarea de colecalciferol (1 000 UI/zi sau 10 000 UI/săptămână) etc.

4. Terapia amiloidozei de dializă

Terapia amiloidozei de dializă are, de obicei, rezultate limitate. Profilactic, se pot folosi membrane de dializă cu biocompatibilitate crescută, dar acestea au un cost foarte ridicat. Odată apărută se tratează simptomele (AINS, antialgice etc.) și complicațiile (intervenție chirurgicală pentru sindrom de canal carpian). Modificările și simptomele datorate acumulării beta₂ microglobulinei pot persista chiar după transplant renal timp de mai mulți ani.

9. TULBURĂRI NEUROLOGICE ȘI PSIHICE ÎN IRC

În insuficiența renală cronică se înregistrează o varietate de tulburări neurologice (tabelele XV și XVI) și psihice. O parte sunt apanajul intoxicației uremice și reprezintă indicație de inițiere a dializei (encefalopatia uremică, neuropatia uremică); altele sunt secundare complicațiilor uremiei (diselectrolitemii, hiperparatiroidism etc.), bolilor asociate (HTA) sau iatrogeniei (aminoglicozide, colchicină, eritromicină etc.). Numai o parte dispar sau se atenuează după inițierea dializei și survin în plus manifestări specifice dializei.

TABELUL XV

Manifestări neurologice din uremie

Tip de manifestare neurologică	Mecanism
Encefalopatia uremică	Alterarea echilibrului neurotransmițătorilor
Polinevrita uremică	Toxine uremice, deficiențe vitaminice, hiperparatiroidism
Mononevrite	Ischemie Compresie (malnutriție)
Miopatie	Iatrogenice (nerv VIII - aminoglicozide, eritromicină) Mecanisme multiple (tabelul XVII)

TABELUL XVI

Manifestări neurologice la dializați

- Sindrom de dezechilibru de dializă
- Dementa (encefalopatia) de dializă
- Cefaleea de dializă
- Hematom subdural
- Encefalopatia acută Wernicke (deficiența de tiamină)
- Encefalopatia prin deficit de biotină
- Sindrom de tunel carpian (amiloidoza de dializă)
- Afectarea sistemului nervos autonom

Encefalopatia uremică este un termen folosit pentru totalitatea simptomelor neurologice nespecifice din uremie; ea nu diferă clinic de alte encefalopatii toxice sau metabolice. Simptomatologia este nespecifică, variind de la tulburări ușoare de vorbire și tremor până la comă și moarte. Gravitatea manifestărilor clinice nu se corelează cu tulburările biochimice sau gradul uremiei, ci cu rapiditatea instalării insuficienței renale; de aceea manifestările sunt mai pronunțate în insuficiența renală acută. Simptomatologia diminuează mult prin dializă și dispare după transplant. Inițial apar tulburări ale funcției mentale, iritabilitate, dificultăți de concentrare, oboseală, insomnie, apatie; acestea sunt inițial episodice, ulterior permanente. Pe măsura agravării uremiei, se adaugă dizartrie, flapping tremor, mioclonii, stupor și comă.

EEG evidențiază prezența activității lente, unde teta și delta prezente, creșterea frecvențelor joase < 7 Hz. Cauza modificărilor EEG este tulburarea metabolismului aminoacizilor, care dereglează balanța neurotransmițătorilor (GABA, dopamină, serotonină). Prezența encefalopatiei uremice este indicație de inițiere a terapiei dialitice. Profilaxia se face prin dietă hipoproteică și controlul HTA.

Polineuropatia uremică apare la peste 65% din pacienții cu IRC, de obicei în fazele avansate (RFG sub 15 ml/min). Este mai severă și mai frecventă la vârstnici, la sexul masculin, la cei cu IRC de lungă durată. Clinic este asemănătoare altor neuropatii periferice metabolice; este simetrică, distală, de tip mixt (motor și senzorial), mai frecventă la membrele inferioare. Simptomele constau în parestezii, prurit, dureri; se accentuează noaptea (provocând insomnii) și în repaus și diminuează la mișcare (sindrom

de picioare neliniștite). Polineuropatia se poate asocia cu mioclonii nocturne. Se ameliorează după începerea dializei sau prin tratament cu tranchilizante minore sau levodopa.

Unii pacienți dezvoltă așa-numitul "sindrom de picioare fierbinți", manifestat prin hipersudorație, roșeață, durere și senzație de constricție ale picioarelor; este prezent în special la cei cu malnutriție și se datorează deficiențelor vitaminice, în special de acid pantotenic și piridoxină.

Crampele musculare apar în special noaptea, interesează mușchii gambei și ai arcadei piciorului; durează până la 10 minute și se ameliorează la mișcare sau masaj. Se pot asocia cu fatigabilitate crescută, atrofie musculară.

Examenul obiectiv evidențiază pierderea precoce a ROT profunde, în special la membrele inferioare; ulterior interesează și membrele superioare. În evoluție apar tulburări senzoriale: pierderea senzației dureroase, a simțului tactil, a simțului vibrator (în special la membrele superioare, cu aspect de "mănușă"). În fazele avansate, pielea supraiacentă este uscată, cu modificări atrofice; creșterea unghiilor este alterată, cu predispoziție la infecții unghiale fungice.

Etiopatogenia polineuropatiei uremice este incomplet cunoscută; au fost implicate acumularea de fenoli și mioinozitol, scăderea concentrației biotinei circulante, hiperparatiroidismul secundar, deficiența de tiamină. Modificările anatomopatologice constau în degenerare axonală simetrică cu debut periferic ce conduce la demielinizare segmentară. Viteza de conducere a nervilor motori și senzoriali este scăzută. Biopsia nervoasă este necesară numai când se pune problema unui diagnostic diferențial cu neuropatia din boli sistemice.

Mononevrita interesează - cel mai frecvent - nervul median în cadrul sindromului de canal carpian și se datorează depozitării locale a β_2 microglobulinei modificate. Afectarea nervului median poate apărea și ca urmare a compresiei sale de către fistula arteriovenoasă sau a fenomenului de furt arterial cu ischemie nervoasă secundară. Administrarea de aminoglicozide sau de eritromicină poate afecta nervul acusticovestibular și determina surditate definitivă.

Miopatia periferică este secundară polineuropatiei uremice sau deficienței de vitamina D_3 activă. Trebuie diferențiată de crampele musculare datorate diferitelor tulburări hidroelectrolitice din cadrul IRC, de miopatiile din cadrul afecțiunilor sistemice (diabet, lupus, amiloidoză) sau de miozi-ta secundară unor medicamente (tabelul XVII).

TABELUL XVII

Cauzele afectării musculare din uremie

Crampe musculare:

- dezechilibre hidroelectrolitice: hipovolemie, hiponatremie, hipocalcemie, hipomagneziemie

Miopatie/miozită de cauză metabolică

- colagenoze (în special LES)

- diabet zaharat

TABELUL XVII (continuare)

-
- amiloidoză
 - neoplazii
 - deficiență de vitamina D₃
 - hiperparatiroidism
 - toxine uremice
 - deficiența de carnitină
- Miozită de cauză iatrogenă*
- clofibrat
 - colchicină
 - antibiotice
 - glucocorticoizi
 - intoxicație aluminică
 - hipofosfatemie
-

Modificările neurologice specifice etapei dialitice vor fi tratate în capitolul "Hemodializa".

Tulburările psihice din cadrul uremiei se pot rar datora afectării organice a SNC din cadrul uremiei sau terapiei (episoade psihotice la cei tratați cu corticosteroizi). Mai frecvent se înregistrează ca reacții la boală sau tratament. În etapa predialitică pot apărea depresie, insomnie, scăderea libidoului, scăderea apetitului, scăderea în greutate. Unii pacienți au tulburări comportamentale, iritație, agresivitate. Imediat după începerea dializei mulți bolnavi prezintă o stare de euforie ("honeymoon phase") datorită remisiei simptomatologiei uremice; aceasta este urmată la câteva luni de depresie datorită înțelegerii duratei lungi a bolii. Lipsa de complianță la prescripțiile dietetice sau la tratament apare la mulți dializați. Nu lipsesc nici tentativele de suicid.

Terapia tulburărilor psihice depinde de cauză. Simptomele asociate encefalopatiei uremice se remit după inițierea dializei. În celelalte cazuri sunt necesare psihoterapie și terapie medicamentoasă. Ca antipsihotice se preferă fenotiazină sau haloperidol (care se metabolizează hepatic și nu necesită reducerea dozelor), iar dintre antidepressive cele cu structură triciclică (se metabolizează hepatic). Pentru anxietate - frecventă la unii pacienți la fiecare ședință de hemodializă - se administrează tranchilizante minore, de tipul benzodiazepinelor.

10. COMPLICAȚII PULMONARE ALE UREMIEI

Pentru un aparat aflat în contact direct cu aerul, deci cu germeni, aparat care încearcă să compenseze deficitul renal de eliminare a excesului de ioni de H la un bolnav tarat imun, deseori malnutrit, afectarea pulmonară clinic evidentă este, totuși, neașteptat de rară.

Plămânul uremic. Termenul de plămân uremic a fost utilizat inițial de radiologi pentru a defini creșterea densității perihilare și interstițiale pul-

monare. Acest tip de edem pulmonar cronic este rezultatul participării cardiace și pulmonare, în proporții variabile. În producerea sa, pe lângă fenomenele de insuficiență ventriculară stângă și fibroză pulmonară se adaugă tendința permanentă de extravazare capilară datorită hiperosmolarității din capilarele pulmonare (care conțin un fluid alveolar bogat în proteine), edemului pereților alveolari, distrugerii pneumocitelor. La nefrotici datorită hipoalbuminemiei, pe lângă creșterea presiunii hidrostatice, se adaugă scăderea presiunii oncotice.

Pneumonita uremică. Este forma severă a edemului pulmonar uremic, produsă prin membrane hialine bogate în fibrină, însoțită de hemoragii intraalveolare. Este deseori confundată cu pneumonia bacteriană sau cu bronhopneumonia.

Pleurita (pleurezia) uremică. Afectarea pleurală din uremie apare la circa 20% din pacienți asociată - de obicei - celorlalte modificări pulmonare. Diagnosticul se stabilește după excluderea unor cauze specifice: infecțioase, boli sistemice, cardiace, hipoproteinemie etc. Tabloul clinic este tipic, cu excepția durerii care lipsește de obicei. Lichidul pleural are poziție celulară și biochimică normală, pH-ul este peste 7,3 și este steril. Uneori pleurezia este hemoragică.

Infecții. Infecțiile bronhopulmonare sunt foarte frecvente la uremici și reprezintă o cauză majoră de mortalitate. Incidența crescută se datorează scăderii imunității mediate celular, supresiei producerii de anticorpi, limfocitopeniei periferice. Apariția unei infecții pulmonare la un pacient cu IRC cu stare stabilă este de gravitate deosebită datorită amputării hiperventilației compensatorii produsă de acidoza metabolică cronică; apare, astfel, acidoză mixtă metabolică și respiratorie. Infecțiile pulmonare sunt, de asemenea, cauză frecventă de acutizare extrarenală a unei IRC prin deshidratare și sepsis.

11. MODIFICĂRI DERMATOLOGICE ÎN IRC

În IRC apare o paletă extrem de diversă de modificări la nivelul pielii, mucoaselor și fanerelor. Unele modificări persistă sau se accentuează după inițierea dializei, iar posibilitățile de terapie sunt adesea limitate.

Pruritul apare la majoritatea uremicilor; uneori diminuează sau dispare după dializă, dar persistența sau accentuarea sa este regulă: circa 60-90% din dializați se plâng de prurit. IRC reprezintă cea mai frecventă cauză de prurit cronic. La mulți bolnavi este un prurit sine materia, fără leziuni cutanate. Cauza principală este *hiperparatiroidismul secundar* cu depunerea în piele de săruri de calciu, fosfor, magneziu. Paratiroidectomia duce la dispariția pruritului. Alte cauze luate în discuție sunt: hipervitaminaza A, nevrita uremică, proliferarea mastocitelor, hiperserotoninemia și hiperhistaminemia dializaților, subdializarea.

Alteori pruritul apare pe fondul unor leziuni cutanate ca: keratoza foliculară, onicodistrofia, hiperkeratoza plantară, chiciura uremicilor (cristale

de uree care apar, de regulă, la cei ce au uremie peste 500 mg%), uremide (depozite subcutanate din calciu). Leziunile de grataj însoțesc pruritul și îl accentuează. Suprainfecția și lichenificarea acestor leziuni sunt frecvente.

Pentru *terapia* pruritelui s-au încercat mixturi emoliente, colestiramina, expunerea la ultraviolete, antihistaminice, dieta hipoproteică, alcool i.v., nicergolină. Efect terapeutic cert au paratiroidectomia subtotală și lido-caina i.v. (efectul este evident doar pe durata perfuziei).

Xerosis. Uscăciunea tegumentelor este regulă în IRC și se datorează tulburărilor de keratinizare; în producerea sa sunt implicate disfuncția glandelor sudoripare, creșterea în ser a vitaminei A și a transportorului său retinol-binding protein, hiperparatiroidismul. Xerosis-ul se poate asocia cu descuamări cu aspect de ihtioză pe membre și trunchi sau cu aspect pitiriazic la nivelul scalpului. Pot apărea și alte semne de producere excesivă de keratină: keratoză foliculară, onicodistrofie, hiperkeratoză plantară. Xerosis-ul precede dializa și nu dispare după inițierea dializei.

Modificări pigmentare. Paloarea pielii a fost pusă clasic pe seama vasoconstricției, dar în IRC există vasodilatație periferică. Colorația cenușiu-murdară se datorește acumulării de urocromi și carotenoizi într-o piele palidă datorită anemiei. Această tentă pseudoaddisoniană este mai frecvent întâlnită la bolnavii cu IRC de cursă lungă - exemplu: în nefropatiile interstițiale - și mai puțin în glomerulopatiile cronice, a căror evoluție spre IRC este mai rapidă. Hiperpigmentarea brună difuză este întâlnită la un sfert din bolnavi și se datorește concentrației sanguine crescute de hormon melanotrop (MSH) și creșterii melanogenezei (MSH este slab dializabil și concentrația sa sanguină crește paralel cu nivelul creatininemiei).

Calcificările cutanate sunt un indicator al hiperparatiroidismului.

La un număr redus de bolnavi apar leziuni buloase pe suprafețele expuse la soare, asemănătoare celor din porfirie cutanată tardivă, constituind așa-numita *dermatită buloasă* a hemodializaților. În IRC se produce o inhibare a uroporfirinogen-decarboxilazei care influențează sinteza hepatică de porfirină, ceea ce duce la supraproducția de precursori ai hemului (porfirine fotoactive, care au și un clearance renal redus) cu depozitarea acestora în țesuturi; depozitele de fier cresc activitatea fotodinamică a porfirinelor. Hemodializa nu poate elimina aceste porfirine deoarece sunt transportate pe proteine. Dermatoza buloasă a hemodializaților are același tip de leziuni, dar nivelul sanguin al porfirinelor este normal; se datorează sensibilizării la unele substanțe chimice din tubulatura setului de dializă (nu apare la dializații peritoneale). Furosemidul în doze mari, tetraciclina sau acidul nalidixic pot fi responsabile de leziuni identice, care dispar la întreruperea tratamentului. Terapia leziunilor buloase se face prin flebotomii repetate (riscante pentru un bolnav anemic) sau, preferabil, prin inițierea terapiei cu eritropoietină; ambele opțiuni terapeutice scad rezervele de fier.

Leziunile keratozice pot fi sediul unei transformări neoplazice (carcinom cu celule scuamoase, carcinom bazocelular - care au tendință rapidă la ulcerare și metastazare).

Fanerele. Sunt și ele afectate în IRC. Se constată frecvent pierderea părului de pe antebrațe, picioare, rareori alopecie a scalpului; părul este subțire, uscat.

Unghiile pot prezenta benzi duble albe transversale - striurile Muercke - sau o singură linie trasversală - linii Mees, hemoragii subunghiale. Caracteristică pentru IRC este unghia "jumătate-jumătate", care are o colorație roșie-roz-brună a porțiunii distale a patului unghial, net demarcată de restul patului unghial; în această zonă capilarele sunt mai numeroase. Unghiile pot prezenta și modificări de onicodistrofie sau onicoliză.

12. TULBURĂRI ENDOCRINE ÎN IRC

Modificările endocrine din uremie sunt multiple, rinichiul fiind sediul principal de catabolizare a majorității hormonilor protidici - care se acumulează - precum și sediul producției unor hormoni - a căror concentrație va scădea; la acestea se adaugă influența tulburărilor din uremie asupra secreției extrarenale a unor hormoni, asupra raportului circulant între pro-hormon și fracția activă sau asupra legării de proteinele serice.

Creșterea nivelului seric a unui hormon poate apărea prin:

- scăderea catabolizării renale: insulină, proinsulină, glucagon, PTH, peptid C, STH, prolactină;
- scăderea catabolizării extrarenale: a insulinei în mușchii scheletici, a PTH-ului în ficat;
- creșterea sintezei: PTH, STH, prolactină.

Scăderea concentrației serice se produce prin scăderea producției: a eritropoietinei și vitaminei D₃ active la nivelul rinichiului insuficient; a testosteronului în testicule, a estradiolului în ovare.

Raportul seric între diferitele forme sub care circulă un hormon este modificat:

- este scăzută conversia în periferie a T₄ în T₃, a proinsulinei în insulină; unii prohormoni pot acționa competitiv cu hormonul la nivelul țesuturilor țintă;
- se acumulează fragmente cu GM mai mică, inactive (glucagon) sau forme biologice alterate prin glicozilare sau sializare, de asemenea, mai puțin active biologic (LH).

Nivelul seric și afinitatea proteinelor serice care leagă hormonii steroizi sau oligopeptidici sunt scăzute.

Sensibilitatea țesuturilor țintă la acțiunea unor hormoni poate fi diminuată: rezistența țesutului muscular și adipos la acțiunea insulinei, a celulelor Leydig la acțiunea gonadotrofinei corionice. Aceste modificări sunt consecința fie a scăderii densității receptorilor, fie a scăderii capacității de legare a acestora la nivelul țesuturilor țintă, fie a prelucrării defectuoase a hormonului intracelular; sunt incriminate: toxine uremice, substanțe circulante competitive cu hormonii, alterări structurale ale receptorilor sau hormonilor.

Modificările hormonale în IRC

Mecanism	Hormoni implicați	Efect
Scăderea catabolizării renale	insulină proinsulină glucagon PTH peptid C STH prolactină	Creșterea concentrației serice
Scăderea catabolizării extrarenale	insulină (mușchi) PTH (ficat)	
Creșterea sintezei	PTH STH prolactină	
Scăderea sintezei	eritropoietină (rinichi) calcitriol (rinichi) testosteron (testicule) estradiol (ovare)	Scăderea concentrației serice
Scăderea conversiei periferice	proinsulină-insulină T4-T3	
Scăderea afinității pentru proteinele serice transportoare		

Funcția tiroidiană. În IRC se înregistrează o incidență crescută a gușei și hipotiroidiei, rareori simptomatice. Iodul plasmatic este crescut datorită scăderii eliminării renale. În ser sunt scăzute atât T3 cât și T4 totale, cu scădere preponderentă a T3 totale; TBG este scăzută la uremicii nedializați, normală la hemodializați (dovedind existența unui inhibitor plasmatic dializabil), dar scade la dializații peritoneale, la care se pierde prin lichidul de dializă. Frațiile libere ale T3 și T4 - singurele active biologic - sunt scăzute. TSH este normal, testul la TRH este normal sau diminuat. Defectul primar din uremie pare a fi la nivelul hipotalamusului care reacționează defectuos în prezența unor valori serice scăzute ale hormonilor în periferie (mecanism de feed-back alterat).

În ciuda nivelelor scăzute ale hormonilor tiroidieni, în periferie se înregistrează eutiroidism tisular prin creșterea compensatorie a exprimării de ARNm de către receptorii specifici. *Ca urmare, modificările funcției tiroidiene pot fi considerate adaptative la tulburările metabolice din uremie și nu necesită - de obicei - tratament.* Diagnosticul și tratamentul hipotiroidiei în IRC se stabilesc numai în prezența unor nivele scăzute la RIA a T3 și T4 libere și totale, cu TBG normală și TSH crescut. Un TSH normal semnifică eutiroidie periferică și nu este necesar tratament de substituție.

Axul STH-somatomedine. Întârzierea în creștere este o complicație constantă a copiilor cu IRC; tratamentul cu doze mari de hormon de creștere exogen previne această complicație.

În mod normal, STH eliberat la nivel hipofizar este legat în plasmă de proteine specifice și, ajuns la nivel hepatic, stimulează producția de somatomedine, cele mai importante fiind factorii de creștere insulin-like 1 și 2; acestea se leagă de proteine specifice din ser care le transportă la țesuturile țintă.

În uremie, valorile serice ale STH cresc paralel cu creșterea creatininemiei; sunt crescute, de asemenea, nivele serice ale somatomedinelor. În schimb sunt scăzute proteinele care leagă STH, proteine care au conformația receptorului STH-ului și este scăzută și exprimarea receptorilor STH în periferie. În plus s-a identificat creșterea foarte mare în ser a unei forme modificate (cu GM mai mică) a uneia din proteinele care leagă factorii de creștere insulin-like (IGFBP3). Această proteină "alterată" acționează competitiv cu factorii de creștere pe receptorii acestuia, rezultatul fiind activitatea scăzută a somatomedinelor în periferie și întârzierea în creștere. Hemodializa normalizează bioactivitatea somatomedinelor, sugerând existența unei toxine în serul uremic care modifică IGFBG3.

Faptul că tratamentul cu doze mari de hormon de creștere exogen normalizează creșterea copiilor uremici este explicat prin stimularea hepatică și locală a producției de somatomedine.

13. TULBURĂRI SEXUALE ÎN IRC

La bărbații hemodializați apare frecvent impotență erectilă, scăderea libidoului; cauzele sunt frecvent psihogene, dar adesea se adaugă cauze organice:

- aport arterial insuficient- frecvent la pacienții cu stenoză aterosclerotică a arterelor aortoiliace sau la alte nivele, la diabetici, fumători, dislipidemici;
- existența de șunturi venoase, disfuncția musculaturii netede peniene datorită îmbătrânirii precoce a dializaților, alterării fibrelor de collagen;
- factori neurogeni: neuropatia uremică, secreție crescută de oxid nitric, iatrogenie (distrucție nervoasă postprostatectomie);
- folosirea de medicamente ce pot diminua potența: antiandrogeni, metildopa, clonidină, betablocante, hidralazină, spironolactonă, barbiturice, benzodiazepine, antidepressive triciclice, litiu, imunosupresive, ranitidină etc.;
- factori hormonal: scăderea secreției hipotalamice de LH-releasing hormon și alterarea ritmului pulsatil de secreție, creșterea valorilor serice ale LH, testosteron seric scăzut, estrogeni crescuți, prolactină crescută.

Terapia impotenței necesită o diagnosticare corectă a cauzelor; cele psihogene sunt cele mai frecvente, impunându-se psihoterapie. În celelalte cazuri s-au încercat diferite modalități terapeutice medicale sau chirurgicale, dar rezultatele pe termen lung sunt contradictorii și efectele secundare multiple.

Alte anomalii întâlnite la bărbați pot fi: scăderea spermatogenezei, a fertilității, ginecomastie. Dializa nu îmbunătățește tulburările sexuale, iar

prin stresul psihologic cronic le poate chiar accentua. Singura terapie eficientă este transplantul renal.

La femei, estrogenii serici sunt scăzuți, nu se înregistrează creșterea progesteronică în cea de-a doua jumătate a ciclului menstrual, raportul FSH/LH este diminuat, prolactina serică este crescută. Apar vaginite atrofice, prurit vaginal, reducerea părului pubian, neregularități ale ciclului menstrual sau amenoree, oligomenoree, hipermenoree, lipsa ovulației, fertilitate scăzută, avorturi spontane frecvente.

Amenoreea și oligomenoreea se pot trata cu combinații estroprogesterone, cu atenta monitorizare a TA. Hipermenoreea se datorează de obicei deficienței de progesteron și poate fi oprită și prevenită prin administrarea de doze mari de medroxiprogesteron.

Ducerea unei sarcini la termen este rară la hemodializatele cronic și sunt frecvente cazurile de avorturi în al doilea trimestru, moartea fătului in utero sau la naștere, nașteri premature, preeclampsie. Progresele efectuate în ultimii 10 ani în tehnica hemodializei au îmbunătățit mult prognosticul gravidelor uremice; prognosticul este mai bun la dializatele peritoneale și se indică chiar trecerea pe acest tip de terapie în care nu se produc modificările bruște hidroelectrolitice și osmotice din cursul ședințelor de hemodializă. TA trebuie atent monitorizată în timpul sarcinii; sunt contraindicate: clonidina (embriotoxică), IEC și se preferă metildopa, hidralazină, blocante de calciu. Betablocantele pot da hipoglicemie și bradicardie fetală și neonatală și sunt de evitat.

14. AFECTAREA SISTEMULUI IMUNITAR ÎN IRC

În paralel cu deteriorarea funcției renale se produce o scădere a imunității; hemodializa nu îmbunătățește și poate chiar agrava tulburările imune din uremie. Uremicii au anergie cutanată dovedită de riscul crescut la infecții, în special tuberculoză sau listerioză, precum și de răspunsul slab sau nul la vaccinări, vaccinarea antihepatită B având serioase implicații la hemodializații cronic. Anergia, răspunsul slab la vaccinări se mențin la hemodializați, iar riscul de infecții se accentuează; infecțiile reprezintă o cauză majoră de mortalitate a hemodializaților cronic.

În uremie sunt deprimată atât răspunsul imun celular, cât și cel umoral, afectarea interesând nu numai celulele imunocompetente - celulele T și B - dar și mediatorii răspunsului imun - mononucleare, polimorfonucleare. Biocompatibilitatea membranelor de dializă, compoziția soluției de dializă și, posibil, endotoxemia fac ca hemodializa să exacerbeze răspunsul imun defectuos al uremicilor. Intervin și supraîncărcarea cu fier, malnutriția, transfuziile repetate de sânge - toate stimulând proliferarea bacteriană și alterând răspunsul imun.

Uremia se însoțește de o scădere semnificativă a proliferării *limfocitelor T*, cu menținerea unui raport normal CD4/CD8; producția de inter-

leukină 2 și de gama-interferon este diminuată. Imunodeficiența celulelor T se datorează toxinelor uremice circulante și posibil unei prezentări defectuoase a antigenelor de către monocite; este incriminat, de asemenea, efectul transfuziilor repetate și al supraîncărcării cu fier. Tratamentul cu eritropoietină corectează parțial deficitul imun celular. În ciuda răspunsului deficitar al limfocitelor T la diferiți patogeni, la hemodializați există semne de activare a acestora, secundar interacțiunii sângelui cu membrana de dializă: creșterea numărului de celule prezentatoare de antigen, a densității de receptori pentru interleukină 2 pe suprafața celulelor T, precum și a concentrației serice a IL2.

Răspunsul umoral este defectuos în uremie, deși nivelele serice ale IgA, IgM, cât și IgG sunt normale. În același timp, la hemodializați se constată o frecvență crescută a autoanticorpilor, cât și a anticorpilor anti-etilenoxid, dovezi ale activării sistemului umoral; contactul sângelui cu membranele de dializă este responsabil de acest fenomen.

Celulele accesorii ale imunității prezintă dereglări funcționale la uremici și dializații cronic. Monocitele sunt implicate în deficiența răspunsului imun celular prin prezentare defectuoasă a antigenului; în același timp, în timpul hemodializei, contactul sângelui cu membranele de dializă, în special mai puțin biocompatibile sau în cazul contaminării cu endotoxine a soluției de dializă, se produce activarea monocitelor cu eliberare de citokine proinflamatorii (IL-1beta, TNF-alfa, IL-6).

Polimorfonuclearele neutrofile au funcție deprimată în uremia cronică, explicând incidența crescută a infecțiilor. Sunt afectate activitatea chemotactică, fagocitară, de adeziune și bactericidă; toxinele uremice circulante, în special cele cu greutate moleculară mică (sub 2 kDa) par a fi responsabile de acest fenomen. Din contră, la inițierea ședinței de dializă se produce activarea neutrofilelor concomitent cu neutropenie în sângele periferic; activarea se datorează contactului cu membrana de dializă, se însoțește de activarea complementului și duce la eliberare de cantități importante de proteaze și radicali de oxigen. Activarea neutrofilelor intradialitic este responsabilă de numeroase complicații atât intradialitice, cât și inter-dialitice:

- disfuncția plachetară și eritrocitară, creșterea în plasmă a produșilor de peroxidare lipidică;
- efectul radicalilor de oxigen asupra cartilajului contribuie la artropatia amiloidotică;
- efectul de denaturare al ADN-ului participă la îmbătrânirea prematură a dializaților de cursă lungă.

Activarea neutrofilelor în timpul dializei crește exprimarea moleculelor lor de adeziune cu leucopenie consecutivă; spre deosebire de neutropenie și activarea complementului care au loc numai intradialitic, leucopenia poate persista și între ședințele de dializă.

15. DIAGNOSTICUL INSUFICIENȚEI RENALE CRONICE

Prezentarea în urgență a unui pacient cu sindrom de intoxicație uremică necesită diagnostic diferențial între o insuficiență renală acută (IRA), o insuficiență renală cronică acutizată (IRCAc) sau o insuficiență renală cronică (IRC) aflată în stadiul terminal. Diferențierea nu este uneori imediat posibilă și frecvent se impune instituirea terapiei de epurare extrarenală, urmând ca ulterior să se precizeze diagnosticul.

Excluderea unei IRA necesită evidențierea prin anamneză, examen clinic și paraclinic a unei cauze prerenale, intrarenale sau postrenale. Fără a intra în amănuntele diagnosticării IRA, sunt de subliniat câteva elemente sugestive de orientare în urgență:

- de regulă, o hemogramă normală exclude IRC; sunt însă cazuri de IRA asociate cu anemie: IRA posthemoragică, IRA din cadrul sindromului hemolitic uremic sau purperei trombotice trombocitopenice etc.;

- dimensiunile normale ale rinichilor la examenul ecografic pledează pentru o IRA; și aici există excepții: IRC din mielomul multiplu, amiloidoză, sclerodermie sau diabet zaharat evoluează mult timp cu rinichi de dimensiuni normale;

- anamneza poate fi sugestivă: nicturia de mai multe luni, prezența unor simptome ale tabloului de uremie (neurologice, sexuale, cutanate etc.) sugerează o IRC; debutul brusc al simptomatologiei, în plină sănătate, eventual cu evidențierea unui eveniment declanșator recent (deshidratare, sângerare, infecție, sindrom nefritic acut, medicament etc.) pledează pentru o IRA.

Acutizarea unei IRC poate apărea din cauze extrarenale (prerenale sau postrenale) sau datorită acutizării bolii de bază care a condus la IRC. Conduita de investigare și tratament este identică cu cea din IRA. Anamneza (existența unei boli renale cronice sau a unor valori crescute ale creatininei anterior episodului), evidențierea ecografică a unor rinichi de dimensiuni scăzute, dar cu indice parenchimos încă păstrat, pot orienta către o IRC acutizată. După tratarea cauzei care a produs acutizarea este necesară evaluarea funcției renale pentru a stabili stadiul IRC. Frecvent, pacienții cu IRC care suferă un episod de acutizare de cauză extrarenală, dar mai ales datorat acutizării afecțiunii de bază, nu mai revin la cifrele de creatinină anterioare episodului de acutizare. Acest lucru este valabil în special la pacienții cu glomerulopatii ce suferă un episod de acutizare sau la hipertensivii la care se instalează HTA malignă; uneori, creatininemia nu mai scade și pacientul rămâne dependent de dializă cronică.

Diagnosticul IRC la un pacient care se prezintă cu stare stabilă impune două etape: 1. diagnosticul pozitiv de IRC: clinic, bioumoral, imagistic și stabilirea stadiului IRC; 2. stabilirea bolii cauzale.

DIAGNOSTICUL CLINIC

Simptomatologia pentru care un bolnav cu IRC se prezintă la o primă consultație este extrem de diversă.

În fazele inițiale, IRC poate fi descoperită cu ocazia efectuării unor investigații pentru altă afecțiune sau când pacientul se prezintă cu simptome caracteristice bolii cauzale (cel mai adesea acutizare a bolii cauzale: sindrom nefritic cronic acutizat, pielonefrită cronică acutizată etc.) sau cu o complicație a unei HTA necunoscute (epistaxis, fenomene de insuficiență ventriculară stângă, encefalopatie hipertensivă, tulburări de vedere). Poliuria, nicturia, sindromul anemic reprezintă alte simptome pentru care un pacient se poate prezenta la medic. Sindromul asteniform care însoțește IRC este frecvent cauza pentru care bolnavului i se recomandă un set minim de investigații.

În fazele avansate ale IRC, simptomatologia este extrem de diversă. Datorită afectării pluriviscerale, sindromul de IRC are în componența sa o multitudine de simptome care ocupă primul loc în tabloul clinic în funcție de particularitățile fiecărui bolnav. Simptomatologia din cadrul sindromului anemic, fenomene de IVS sau complicații ale HTA, tulburări sexuale, un sindrom hemoragipar, neuropatia uremică, simptomatologie de pericardită, tulburări digestive (greață persistentă, vărsături, hemoragie digestivă), oliguria, edemele, pruritul sunt câteva din modalitățile de prezentare a pacientului cu IRC avansată. Adesea persoanele din jurul bolnavului sugerează acestuia să se prezinte la medic pentru unul din simptomele sau semnele sindromului uremic: halenă, colorația pseudoaddisoniană a tegumentelor.

Anamneza poate orienta asupra cauzei - boală renală primitivă, afecțiune sistemică, cauză postrenală - care a condus la IRC. Prezența în antecedente a unui sindrom nefritic acut la 10-21 zile de la o amigdalită acută pledează pentru probabilitatea unei GNC poststreptococice; episoade repetate de hematurie macroscopică la câteva zile de la o infecție de căi respiratorii superioare sugerează o nefropatie cu IgA; un tânăr ce se prezintă cu IRC are probabil o pielonefrită de reflux ca afecțiune de bază, mai ales dacă descrie episoade repetate de infecții urinare în antecedente; la un vârstnic cu IRC, trebuie căutate semnele unei obstrucții urinare vechi (tulburări de micțiune, retenții incomplete de urină, episoade de pielonefrită); episoade de hematurie însoțite de hemoptizii pot fi sugestive de un sindrom Goodpasture sau de o TBC renală. Oricât de numeroase ar fi datele de istoric, *anamneza trebuie susținută de datele paraclinice și imagistice pentru a formula un diagnostic cert*; prezența în copilărie a repetate episoade de amigdalită acută la un pacient ce se prezintă într-un stadiu avansat al IRC nu certifică o GNC poststreptococică; la fel, infecțiile urinare în antecedentele unui uremic nu semnifică obligatoriu o PNC.

Etiologia IRC este evidentă în fața unui pacient cunoscut cu o afecțiune renală cronică sau cu o boală sistemică (diabetic, LES, vasculită etc.); în aceste cazuri, anamneza trebuie să deceleze ritmul de deteriorare a funcției renale, diureza/24 ore, medicația folosită. Într-o nefropatie inter-

stițială, ritmul scăderii RFG este mult mai lent - ani de zile - decât în cazul unei GNC sau al unei GN rapid progresive.

Simptome specifice caracterului cronic al insuficienței renale pot fi culese din anamneză pentru a diferenția IRC de IRA; scăderea progresivă a diurezei, scăderea în greutate, nicturia de mai multe luni, edeme nefrotice în antecedente, simptomatologia de anemie sau IVS, HTA veche sunt câteva din simptomele sugestive de IRC.

La un pacient cunoscut cu un grad mic de IRC care se adresează medicului pentru o acutizare, trebuie culese informații privind medicația recent inițiată. AINS administrate la un pacient cu glomerulopatie veche pot produce o scădere brutală a RFG; același efect îl au IEC administrate unui pacient vechi hipertensiv și cu ateroscleroză sistemică sau unui diabetic în vârstă cu angină pectorală și/sau claudicație intermitentă.

Antecedentele familiale sunt prezente în majoritatea cazurilor de boală polichistică renală, scleroză tuberoasă, sindrom Alport, boală chistică a medularei.

Examenul obiectiv apreciază statusul general al pacientului, starea de nutriție și de hidratare, alura ventriculară, TA în orto- și clinostatism.

Paloarea cutaneomucoasă cu tentă murdară, "pseudoadisoniană" este specifică renalilor cronici; se pot nota leziuni de grataj, xerosis-ul. În LES pot fi evidențiate eritemul facial în fluture, ulcere bucale sau alte leziuni specifice. În vasculite pot fi prezente infarcte cutanate, peteșii, hemoragii în așchie. În sindromul *nail-patela* apar modificări specifice ale unghiilor. Edemele în IRC apar fie la pacienții cu sindrom nefrotic, fie când s-a instalat insuficiența cardiacă, fie în stadiile terminale.

Examenul general poate evidenția pliu cutanat persistent, orbite înfundate, hipotensiune arterială ortostatică sugestive de hipovolemie. Hipotensiunea ortostatică - în afara depleției de volum sau a excesului de hipotensoare - apare în special la diabetici, dar poate fi observată și la non-diabeticii cu neuropatie autonomă. Surditatea la un tânăr cu IRC poate sugera un sindrom Alport.

Ausculția pulmonară poate fi sugestivă de pneumonie, stază pulmonară, sindrom Churg-Strauss, granulomatoză Wegener. Examenul cordului poate pune în evidență sufluri în cadrul unei endocardite, sufluri funcționale datorate HTA sau hipervolemiei, frecătura pericardică în stadiul terminal al IRC. Examenul abdomenului poate decela hepatomegalie (în cadrul unei boli polichistice hepatorenale) sau splenomegalie și adenopatii (în limfoame, amiloidoză). Palparea rinichilor este utilă în diagnosticul bolii polichistice renale, a tumorilor renale, a hidronefrozei. Tușeul rectal/vaginal poate evidenția o cauză de obstrucție urinară.

DIAGNOSTICUL BIOUMORAL. STADIALIZARE

Creșterea valorilor retenției azotate este condiția sine qua non a diagnosticului de IRC și creatininemia reprezintă indicatorul cel mai fidel în

practica medicală curentă al degradării stării funcționale renale. Se poate diagnostica IRC în absența oricărui semn sau simptom, doar în prezența valorilor permanent crescute ale creatininemiei. De regulă, ureea sanguină crește paralel cu nivelul creatininemiei, dar în stadiile inițiale al IRC există situații în care, printr-un regim alimentar hipoproteic-hiposodat valorile ureei sanguine să fie aproape normale dar cu o creatininemie constant patologică. Anemia, hipocalcemia, acidoza metabolică însoțesc creșterea creatininemiei, dar nu sunt obligatorii pentru diagnosticul de IRC.

O determinare exactă a RFG nu poate fi realizată decât cu substanțe care filtrează liber glomerular și nu sunt reabsorbite sau secretate tubular, ca: inulină, DTPA, iotalamat. În practica curentă, aprecierea gradului reducerii RFG se face prin determinarea creatininemiei sau a clearance-ului creatininei. Folosind formula Cockcroft-Gault, se poate calcula RFG în funcție de creatinina serică (mg/dl), vârsta pacientului (ani), sexul și greutatea corporală (kg):

$$\text{Bărbați: RFG} = \frac{(140 - \text{vârsta}) \times \text{greutatea}}{\text{Creatinină serică} \times 72}$$

$$\text{Femei: RFG} = 85\% \text{ din valoarea calculată la bărbați.}$$

O metodă mai fidelă de apreciere a RFG este calcularea clearance-ului creatininei după formula:

$$\text{Cl cr (ml/min)} = \frac{\text{Creatinină urinară (mg/dl)} \times \text{volum urinar (ml/24 ore)}}{\text{Creatinină serică (mg/dl)} \times 1,440}$$

Valorile normale sunt pentru bărbați 97-137 ml/min/1,73 m², iar pentru femei 88 - 128 ml/min/1,73 m².

Aceste metode, deși facile, nu oglindesc cu exactitate gradul RFG. Valoarea lor limitată este dată pe de o parte de dificultatea colectării urinei, dar mai ales de faptul că se bazează pe valoarea creatininei serice, ale cărei valori pot fi influențate de numeroși factori. Nivelul creatininemiei depinde de masa musculară a individului; pacienții cașectici, bătrânii vor avea valori mai mici ale creatininei până în stadiul avansat de uremie. Aportul proteic influențează, de asemenea, nivelul seric al creatininei: pacienții care au ținut perioadă îndelungată o dietă foarte restrictivă în proteine - de obicei din dorința de a întârzia inițierea dializei sau datorită unor prescripții eronate - au producție mult redusă de creatinină. Creatinina este filtrată glomerular în cea mai mare parte și doar o mică fracțiune este secretată tubular; pe măsură ce scade numărul NFA, secreția tubulară de creatinină crește (mecanism compensator pentru a crește excreția de creatinină), astfel că clearance-ul de creatinină supraestimează adevărata valoare a RFG în fazele inițiale ale IRC. În IRCT, acest mecanism compensator este neglijabil și *nivelul creatininemiei este un indicator destul de fidel al funcției renale.*

Nivelul ureei sanguine sau al clearance-ului ureei este mult mai puțin fidel pentru aprecierea RFG. Pe lângă filtrare glomerulară, ureea suferă

atât secreție cât și reabsorbție tubulară, astfel că clearance-ul de uree subestimează valoarea reală a RFG. În plus, rata producerii ureei în organism variază în limite largi în funcție de ingestia de proteine, starea catabolică, diureza pacientului.

Stadializarea IRC are la bază mecanismele adaptative ce apar la nivel renal pe măsura scăderii numărului de NFA și paralelismul între gradul IRC și numărul de hematii (tabelul XIX). Din punct de vedere strict didactic - util în practica curentă - această stadializare folosește modelul clasic ipotetic al nefronilor rămași nealterați de afecțiunea renală cronică (nefroni funcționali activi = NFA), deși este demonstrat că, pe măsura progresiei IRC, toți nefronii suferă modificări adaptative, modificări care duc la deteriorarea progresivă a lor. Astfel, la NFA mai mare sau egal cu 50% se vorbește despre *suficiență funcțională renală*: nu există retenție azotată în repaus sau la efort, numărul de hematii este normal. La o nefrectomie parțială până la NFA mai mare sau egal cu 33%, rinichiul reușește să asigure homeostazia folosind ca mecanism compensator poliuria. Sodiul și apa, în mod obișnuit reabsorbabile tubular, trec în urina finală. Numărul de hematii este de 3,5-4 milioane, creatininemia nu depășește 2 mg/dl. *Acest stadiu este denumit IRC compensată prin poliurie.*

Următorul stadiu este cel al *insuficienței renale cronice compensate prin retenție azotată fixă*; datorită NFA de peste 25%, filtratul glomerular continuă să scadă și această scădere este compensată prin creșterea concentrației plasmatică a unor substanțe eliminate în mod obișnuit prin filtrare (uree, creatinină), ceea ce crește sarcina filtrată pe nefronii restanți. Creatininemia este de 2 - 4 mg/dl, iar numărul de hematii este de 3 - 3,5 milioane.

Continuarea procesului patologic sau efectuarea nefrectomiei parțiale până la un număr de NFA de 10 - 25% duce la o creatininemie de 4 - 8 mg/dl; numărul de hematii este de 2,5 - 3 milioane; este *stadiul de insuficiență renală cronică decompensată*.

La un număr de NFA sub 10% creatininemia depășește 8 mg/dl, iar numărul de hematii este de 2 - 2,5 milioane; este vorba de *insuficiența renală cronică decompensată în stadiul uremic*, considerată ca fiind stadiul final al IRC.

Această clasificare simplă este deosebit de utilă pentru practician deoarece:

- nu impune efectuarea clearance-ului de creatinină (pe care mulți autori îl consideră inutil câtă vreme diureza este peste 1 000 ml/zi);
- permite conducerea terapiei după nivelul creatininemiei;
- permite un diagnostic diferențial relativ facil între IRA, IRC sau acutizări funcționale ale unei IRC prin paralelismul dintre creatininemie și anemie;
- arată importanța mărimii FG (sugerată de nivelul creatininemiei, dar tradusă clinic prin valoarea diurezei).

Se pot nota câteva excepții de la "regulile" acestei clasificări:

1. După nefrectomie (număr NFA = 50%) există o perioadă de circa 3 luni în care pot apărea creșteri tranzitorii ale creatininemiei la efort fizic sau exces de proteine.

2. Polichistoza renală evoluează discordant, cu anemie de grad mai mic decât nivelul creatininemiei; în nefropatia endemică balcanică excepția este în sens invers.

3. Bolnavii cu IRC decompensată în stadiul uremic, menținuți în viață prin mijloace de epurare extrarenală, au valori variabile ale creatininemiei (înainte și după dializă, în funcție de tipul de epurare extrarenală) și ale anemiei (sub tratament sau fără tratament cu eritropoietină). Acest stadiu a fost numit de Legrain "uremie depășită".

TABELUL XIX

Stadializarea IRC

Stadiul	NFA*	Creatininemie	Nr. hematii
Suficiență funcțională renală	> 50%	1,2 mg/dl	4 mil.
IRC compensată prin poliurie	50-33%	1,2-2 mg/dl	3,5-4 mil.
IRC compensată prin retenție azotată fixă	33-25%	2-4 mg/dl	3-3,5 mil.
IRC decompensată	25-10%	4-8 mg/dl	2,5-3 mil.
Uremie	< 10%	> 8 mg/dl	2-2,5 mil.
Uremie depășită	0%	variabil	variabil

* NFA = nefroni funcțional activi

Examenul de urină. *Diureza* unui pacient cu IRC este variabilă în funcție de boala de bază și de stadiul IRC. Poliuria poate apărea în fazele compensate ale IRC sau este prezentă înaintea apariției IRC în unele nefropatii tubulointerstițiale cronice datorită alterării precoce a capacității de concentrare urinară. Oliguria este - de obicei - apanajul fazelor avansate ale IRC. Pacienții cu glomerulopatii primitive sau secundare instalează precoce oligurie, dar aceasta nu este o regulă general valabilă. Diureza "restantă" este extrem de importantă atât pentru tratamentul conservator al renalului cronic, cât și în faza dialitică. Reducerea bruscă a diurezei la un renal cronic trebuie rapid investigată fiind cauzată de obicei de o acutizare - de cauză renală sau extrarenală - a IRC.

În fazele avansate ale IRC, *sumarul de urină* este sărac și nesugestiv pentru boala primară: densitatea urinară este scăzută, pH-ul urinar acid, proteinuria minimă sau absentă, *sedimentul urinar* sărac, eventual cu rari cilindri granuloși.

În fazele precoce ale IRC, *sumarul de urină* poate releva modificări sugestive ale bolii primare cauzale sau a unei complicații. pH-ul urinar este scăzut; excepție fac pacienții cu infecții urinare cu germeni urea-

zosecretori sau cei cu restricție proteică foarte severă, care pot avea pH urinar alcalin.

În fazele inițiale ale IRC, examenul *sedimentului urinar* poate releva modificări sugestive ale bolii primare cauzale:

- în afecțiunile glomerulare sau în vasculite aflate în perioadă de "acutizare": hematurie, cu hematii dismorfice și cilindri eritrocitari; în afara acutizărilor poate apărea doar hematurie microscopică persistentă ce însoțește proteinuria patologică;

- într-o pielonefrită cronică acutizată: piurie însoțită de cilindri leucocitari; în afara acutizării doar leucociturie minimă asociată hipostenuriei;

- prezența de cristale în litiaza renală;

- un sediment urinar normal poate fi sugestiv de obstrucție de tract urinar sau de boală tromboembolică renală.

Recoltarea urinei pe 24 ore este utilă pentru cuantificarea proteinuriei, ureei și creatininei urinare și pentru stabilirea aportului de proteine și sodiu. Proteinuria este aproape totdeauna prezentă în IRC, dar este de obicei de rang subnephrotic la creatininemie peste 8-9 mg/dl; prezența unei proteinurii nephrotice în stadiile avansate ale IRC este sugestivă de diabet zaharat, glomerulonefrită mezangiocapilară, amiloidoză sau glomeruloscleroză segmentară și focală. Absența proteinuriei la un examen rapid al urinei cu dipstick-uri și prezența unei proteinurii patologice la examenul pe 24 ore obligă la testarea prezenței proteinei Bence-Jones. Ureea și creatinina urinară scad paralel cu reducerea RFG. Cantitatea de uree excretată/24 ore este de obicei utilă în aprecierea aportului proteic (proteine g/zi = [uree urinară (g/zi) × 3 + 15]).

Explorări sanguine. În afara constatării creșterii ureei și creatininei sanguine, o serie de alte teste sunt necesare pentru a aprecia amploarea modificărilor specifice IRC sau ale afecțiunii de bază.

O hemogramă completă este necesară pentru aprecierea tipului de anemie. Caracteristică IRC este anemia normocromă, normocitară, cu număr normal de reticulocite, anemie datorată deficitului de producție renală a eritropoietinei; poate apărea însă macrocitoză (prin deficit de acid folic și/sau B₁₂ datorită restricției alimentare) sau microcitoză (prin deficit de fier datorită unui sindrom hemoragipar); hemoliza, datorată toxinelor uremice, produce anemie cu reticulocitoză. Pot fi decelate anomalii caracteristice afecțiunii de bază: de exemplu anemie hemolitică autoimună cu test Coombs pozitiv asociată frecvent cu leucopenie într-un LES; frotiu periferic cu eritrocite fragmentate, schizocite într-o anemie hemolitică microangiopatică etc.

Ionograma sanguină trebuie efectuată de rutină și repetată frecvent în perioadele de acutizare ale IRC sau în stadiul uremic. Natreemia este necesară pentru aprecierea echilibrului hidric. Potasemia trebuie verificată de rutină, hiperpotasemia însoțindu-se de risc crescut de aritmii ventriculare. Calcemia și fosfatemia sunt necesare pentru aprecierea statusului metabolismului fosfocalcic și al prezenței osteodistrofiei renale.

Echilibrul acidobazic este normal în stadiile inițiale ale IRC; din stadiul decompensat al IRC apare acidoză metabolică (datorită scăderii

excreției de amoniu și, ulterior, și a excreției ionilor de H), dar în faza inițială acidoza este compensată respirator prin hiperventilație (bicarbonat actual scăzut, $p\text{CO}_2$ scăzut, pH sanguin normal).

Testele imune pot fi utile în diagnosticul afecțiunii cauzale: scăderea C seric și a fracțiunii C3 în GN mezangiocapilare, creșterea FAN și a anticorpilor antiADN dublucatenar în LES, prezența anticorpilor antimembrană bazală glomerulară într-o GNC, prezența ANCA într-o vasculită necrotizantă, anticorpi antiproteinază 3 în granulomatoza Wegener etc.

DIAGNOSTICUL IMAGISTIC

Oricare investigație imagistică arată dimensiuni reduse ale rinichilor în IRC, dar este de preferat cea mai puțin invazivă și mai puțin costisitoare, respectiv ecografia. Excepții de la această regulă sunt diabetul zaharat, mielomul multiplu, boala polichistică renală, amiloidoza, sclerodermia care pot evolua cu rinichi de dimensiuni normale sau crescute. În fazele avansate ale IRC, cu puține excepții, se constată o reducere semnificativă de volum a rinichilor.

Puncția biopsie renală (PBR) este utilă la un pacient cu creatininemie constant crescută și a cărei cauză de insuficiență renală nu a putut fi precizată prin investigațiile paraclinice sau la pacienți cu retenție azotată și rinichi de dimensiuni normale. Prezența tulburărilor de coagulare sau a HTA necontrolate (TA diastolică peste 120 mmHg) contraindică PBR; aceasta nu este necesară la pacienții la care diagnosticul este deja cunoscut, exemplu diabet zaharat. Prezența unor rinichi de dimensiuni scăzute contraindică efectuarea PBR, probabilitatea de a evidenția boala primară ce a condus la IRC fiind practic nulă.

DIAGNOSTICUL ETIOLOGIC

În fazele inițiale ale IRC, diagnosticul etiologic se face pe criteriile clinice și paraclinice specifice bolii glomerulare sau nonglomerulare cauzale.

Dacă diagnosticul afecțiunii primare nu a fost stabilit anterior, începând din stadiul decompensat al IRC aceasta nu mai poate fi, de cele mai multe ori, precizată, indiferent de investigația folosită. Pe măsură ce funcția renală se degradează, diferențele clinice și paraclinice între afecțiunile cauzale se șterg. Rinichiul polichistic reprezintă una din puținele excepții de la această regulă, diagnosticul etiologic putând fi pus și la bolnavii comatoși, deseori numai pe examenul clinic. Efectuarea puncției biopsii renale în prezența unor rinichi mici este inutilă și chiar periculoasă în prezența tulburărilor de coagulare ale pacientului cu IRC.

Stabilirea - odată apărută IRC - a bolii cauzale este adesea inutilă pentru tratament, întrucât tratamentul etiologic nu mai este eficient (curativ)

și sunt necesare numai măsuri de încetinire a progresiei IRC și tratamentul complicațiilor IRC. Desigur, situațiile clinice sunt extrem de diferite. Ca regulă generală, *glomerulopatiile nu beneficiază de terapie patogenică dacă au ajuns în stadiul de IRC*. Excepție fac glomerulopatia lupică și alte glomerulopatii secundare, dar și în aceste cazuri prezența rinichilor mici la examenul ecografic arată inutilitatea încercării unei terapii specifice. *Nefropatiile interstițiale bacteriene reprezintă o "cauză tratabilă" de IRC, dar rezultatele terapiei sunt slabe*, chiar dacă medicația antimicrobiană este corect condusă. Concentrația urinară a antibioticelor atinge rar niveluri bactericide din cauza leziunilor tubulare, iar vindecarea leziunilor interstițiale se face prin leziuni fibrosclerotice care agravează disfuncționalitatea renală. Ridicarea obstacolului într-o uropatie obstructivă cronică este inefficientă dacă pacientul are de mult timp retenție azotată crescută și modificările secundare obstrucției sunt ireversibile; dacă este necesară intervenție chirurgicală și anestezie, operația poate să altereze și mai mult reducerea RFG.

16. TRATAMENTUL CONSERVATOR AL IRC

Obiectivele tratamentului convențional în IRC sunt:

- să întârzie inițierea terapiei de epurare extrarenală prin controlul factorilor de progresie ai IRC;
- să pregătească bolnavul pentru hemodializă sau dializă peritoneală, atunci când este nevoie;
- să prevină unele complicații ale IRC: hiperparatiroidismul secundar, anemia etc.;
- să evite medicamentele sau alte substanțe nefrotoxice;
- să protejeze vasele pentru a avea abord vascular necesar hemodializei.

PROFILAXIA PROGRESIEI IRC

Stabilirea diagnosticului de IRC la un pacient necesită măsuri de încetinire ale ritmului de deteriorare a funcției renale. Identificarea și tratarea factorilor ce sunt dovediți a accelera IRC sunt obligatorii la toți pacienții indiferent de boala primară renală sau de stadiul insuficienței renale și sunt cu atât mai eficiente cu cât se aplică mai precoce. Factorii asupra cărora se poate interveni sunt dieta, proteinuria, HTA, metabolismul fosfocalcic și al acidului uric.

Dieta. Excesul de proteine în dietă inițiază și agravează glomeruloscleroza prin creșterea presiunii de filtrare glomerulară. Restricția proteică are drept scop pe de o parte încetinirea glomerulosclerozei prin reducerea presiunii intraglomerulare și pe de altă parte scăderea simptomelor de intoxicație uremică. Cele mai bune rezultate se obțin când dieta hipoproteică se

aplică din fazele precoce (creatinină serică 1,5-2 mg%). Restricția proteică trebuie asociată cu restricție în fosfați pentru prevenirea osteodistrofiei renale.

HTA. Reducerea valorilor TA menține funcția renală și prelungește evoluția IRC. HTA produce vasoconstricție și scleroză vasculară glomerulară, crescând presiunea și fluxul în capilarele glomerulare, ceea ce corespunde din punct de vedere morfologic cu leziuni mezangiale și de glomeruloscleroză.

Medicamentele de primă alegere în terapia HTA sunt IEC, care au efect vasodilatator predominant pe arteriola eferentă. Acțiunea renoprotectoare a IEC se datorează nu numai scăderii TA sistemice, dar și a încetirii glomerulosclerozei prin scăderea presiunii de filtrare glomerulară și prin scăderea proteinuriei; în plus, scăderea proteinuriei în timpul terapiei cu IEC s-a dovedit a încetini și ritmul de progresie al leziunilor tubulointerstițiale.

Fără a intra în amănunțele tratamentului HTA, care este tratat în alt capitol, trebuie subliniat că anumite asocieri de medicamente antihipertensive pot avea efecte hemodinamice nedorite. Asocierea hidralazină + rezerpină + furosemid sau clonidină + dihidralazină + furosemid scad efectiv tensiunea dar, prin efectul dilatator predominant pe arteriola aferentă, cresc presiunea capilară intraglomerulară, agravând leziunile glomerulare.

Tratamentul tulburărilor metabolismului fosfocalcic. Hiperfosfatemia secundară hipofosfaturiei este factorul esențial al tulburărilor din osteodistrofia renală; ea poate apărea încă din fazele precoce ale IRC (înainte de depistarea unei scăderi semnificative a RFG) și este inițial tranzitorie și postprandială, ulterior devenind permanentă. Depozitele fosfocalcice din interstițiul renal s-au dovedit a contribui la progresia leziunilor renale. Controlul hiperfosfatemiei prin dietă și tratament se aplică din fazele precoce ale IRC (RFG 30-70 ml/min) și este necesar atât pentru profilaxia osteodistrofiei renale, dar și pentru încetinirea leziunilor de scleroză interstițială. Blocantele canalelor de calciu reduc conținutul de calciu din rinichi, având același efect renoprotector ca și măsurile hipofosfatemiante.

Tratarea tulburărilor metabolismului acidului uric. În IRC acidul uric sanguin este crescut și excreția sa bazală este redusă. Deși rinichiul reprezintă calea principală a eliminării acidului uric, creșterea lui în sânge nu este un indicator fidel al RFG datorită creșterii excreției sale extrarenale în fazele avansate ale IRC (10-30% din uratul total se elimină prin intestin unde este degradat de uricazele bacteriene). De aceea, hiperuricemia este moderată în fazele avansate ale IRC. Deși teoretic ar contribui la progresia leziunilor renale prin depozitele de urați în interstițiu, practic acest lucru apare foarte rar. Ca urmare, hiperuricemia este nedăunătoare, mai ales în prezența dietei hipoproteice; necesită tratament cu alopurinol (100 mg/zi cu reducere la 50 mg/zi când RFG scade <10 ml/min) numai dacă uricemia depășește 10 mg/dl.

TRATAMENTUL CONSERVATOR PROPRIU-ZIS

Tratamentul conservator al IRC se aplică până în momentul deciziei de tratament dialitic (creatininemie 8-10 mg/dl, RFG 10-50% din normal).

Identificarea și tratarea cauzelor reversibile care pot agrava IRC reprezintă prima etapă în abordarea unui pacient cu IRC. Afecțiunile care produc cel mai frecvent în practica curentă acutizări ale IRC sunt deshidratarea, infecțiile tractului urinar sau infecții extrarenale, obstrucția tractului urinar, HTA, insuficiența cardiacă, medicamentele nefrotice.

Deshidratarea este frecvent cauză de acutizare prerenală a insuficienței renale. Rareori este secundară unui aport redus de lichide. Mai frecvent se datorează pierderilor gastrointestinale (vărsături, diaree), cutanate (febră) sau renale. Afecțiunile ce stau la originea pierderilor trebuie identificate prin anamneză, examen clinic și paraclinic. Vărsăturile pot apărea în cadrul unei intoxicații digitale, a unei afecțiuni digestive sau în alcoolismul cronic. Pierderile hidroelectrolitice renale pot surveni după abuz de diuretice, în cadrul alcalozei metabolice acute după vărsături abundente, la pacienții cu hiperglicemie necontrolată sau cetoacidoză diabetică, după administrarea de agenți osmotici neresorbabili (de exemplu manitol) etc. Unele afecțiuni renale tubulointerstițiale (nefropatiile cu pierdere de sare) predispun la pierderi renale de apă și electroliți: nefropatie analgetică, boală polichistică renală, acidoză tubulară renală.

Diagnosticul depleției de volum în IRC se face pe criterii clinice: scăderea turgor-ului cutanat, uscăciunea globilor oculari, absența transpirației axilare, uscăciunea mucoaselor, dereglare circulatorie ortostatică (modificarea TA și alurii ventriculare cu $> 15\%$ la trecerea din clino- în ortostatism). Uneori se impune montarea unui cateter venos central și măsurarea presiunii venoase centrale; scăderea sub < 5 mmHg indică depleția de volum. Datele de laborator pot arăta creșterea recentă a hematocritului și a concentrației proteinelor totale, creștere disproporționată a ureei serice față de creatinina serică (raport $> 10/1$), urină relativ concentrată (osmolaritatea urinară peste 500 mOsm/kg H_2O dacă RFG nu este foarte mică).

Tratamentul constă în aport adecvat de lichide și electroliți, la nevoie în perfuzii intravenoase, până se restabilește diureza (> 40 ml/oră) sau până la un total de 3 000 ml. Ulterior, pacientul trebuie reevaluat clinic și paraclinic pentru a preveni supraîncărcarea cu lichide. La un aport de peste 3 000 ml/24 ore, datorită capacității renale scăzute de a excreta apa liberă și electroliții, mai ales la pacienții tratați cu diuretice sau dietă hiposodată, există riscul intoxicației cu apă.

Infecțiile tractului urinar (ITU). De obicei, ITU necomplicate nu reprezintă o cauză frecventă a progresiei IRC. ITU pot agrava IRC și necesită tratament când se asociază cu anomalii urologice, calculi, obstrucție postrenală sau vezică neurologică. Pentru diagnostic sunt necesare: examen clinic, radiografie renală simplă, ecografie abdominală, uneori tomografie computerizată. De obicei nu se efectuează urografie intravenoasă pentru că aceasta agravează funcția renală; în plus, datorită capacității scăzute de concentrare urinară în IRC, nu se poate obține o imagine interpretabilă (riniul nu concentrează nici substanța de contrast).

La pacienții cu IRC secundară unei pielonefrite există frecvent bacteriurie, microabcese intrarenale sau necroză papilară; tratamentul constă în corecție chirurgicală (dacă este posibilă) și antibioterapie conform antibiogramelor (germenii sunt adesea multirezistenți). Dozele de antibiotic trebuie adaptate gradului de alterare a RFG (tabelul XX); este necesară monitorizarea creatininei serice pe parcursul tratamentului. Puțini pacienți au indicație de antibioprofilaxie; este vorba de pacienții cu episoade repetate de acutizare ale unei pielonefrite cronice și, mai frecvent, pacienții cu boală polichistică renală cu repetate infecții ale chisturilor sau episoade pielonefritice repetitive. Profilaxia cu antibiotice trebuie aplicată numai cazurilor cu indicație clară; în caz contrar pot surveni selecția de germeni multirezistenți la antibiotice și efectele toxice ale antibioticelor.

TABELUL XX

Timpul de înjumătățire și modificarea dozelor la unele antibiotice în IRC și la dializați

Antibiotic	T _{1/2} normal/ în IRC (ore)	Ajustarea dozei/rădirea prizelor în funcție de RFG (ml/min)			Doza suplimentară după HD/DP	
		RFG > 50	RFG 10-50	RFG < 10	HD	DP
amikacină	2,3/17-150	60-90%	30-70%	20-30%	2/3 din doza normală	15-20 mg/l/zi
gentamicină	1,8/20-60	60-90% 8-12 ore	30-70% la 12 ore	20-30%	2/3 din doza normală	3-4 mg/l/zi
streptomycină	2,5/100	24 ore	24-72 ore	27-96 ore	1/2 din doza normală	20-40 mg/l/zi
tobramicină		60-90% 8-12 ore	30-70% la 12 ore	20-30% la 24-48 ore	2/3 din doza normală	3-4 mg/l/zi
imipenem	1,0/4,0	100%	50%	25%	o doză după HD	doza pentru RFG < 10
cefaclor	1,0/3,0	100%	50-100%	50%	250 mg post HD	250 mg la 8-12 ore
cefamandol	1,0/6-11	la 6 ore	la 6-8 ore	la 12 ore	0,5-1 g post HD	0,5-1 g la 12 ore
cefazolin	2/40-70	la 8 ore	la 12 ore	la 24-48 ore	0,5-1g post HD	0,5 la 12 ore
cefiximă	3,1/12	100%	75%	50%	300 mg post HD	200 mg/zi
cefotaxim	1,0/15	la 6 ore	la 8-12 ore	la 24 ore	1 g post HD	1 g/zi
ceftazidim	1,2/13-25	la 8-12 ore	la 24-48 ore	la 24 ore	1 g post HD	0,5 g/zi
ceftriaxonă	7-9/12-24	100%	100%	100%	doză după HD	750 mg/12 ore
cefuroxim	1,2/17	la 8 ore	la 8-12 ore	la 12 ore	doză post HD	doza pentru RFG < 10
cefalexină	0,7/16	la 8 ore	la 12 ore	la 12 ore	doză post HD	doza pentru RFG < 10
cefalotin	0,51/3-18	la 6 ore	la 6-8 ore	la 12 ore	doză post HD	1 g/12 ore

TABELUL XX (continuare)

ciprofloxacin	3-6/6-9	100%	50-75%	50%	250 mg/ 12 ore	250 mg/ 12 ore
ofloxacin	5-8/28-37	100%	50%	25-50%	100 mg/ 12 ore	doza pentru RFG <10
eritromicină	1,4/5-6	100%	100%	50-70%	nu	nu
metronidazol	6-14/7-21	100%	100%	50%	doză post HD	doza pentru RFG <10
sulfametoxazol	10/20-50	la 12 ore	la 18 ore	la 24 ore	1 g post HD	1 g/zi
trimetoprim	9-13/20-49	la 12 ore	la 18 ore	la 24 ore	doză post HD	
vancomicină	6-8/200	500 mg/ 12 ore	500 mg/ 24-48 ore	500 mg/ 48-96 ore	doza pentru RFG <10	doza pentru RFG <10
amoxicilină	2,3/5-20	la 8 ore	la 8-12 ore	la 24 ore	doză post HD	250 mg/ 12 ore
ampicilină	1,5/7-20	la 6 ore	la 6-12 ore	la 12-24 ore	doză post HD	250 mg/ 12 ore
meticilină	0,5/1-4	la 4-6 ore	la 6-8 ore	la 8-12 ore	nu	nu
penicilină G	0,5/6-20	100%	75%	20-50%	doză post HD	doza pentru RFG <10
piperacilină	0,8-2/3-5,1	la 4-6 ore	la 6-8 ore	la 8 ore	doză post HD	doza pentru RFG <10
doxiciclină	20/18-25	100%	100%	100%	nu	?
tetraciclină	10/57-108	la 8-12 ore	la 12-24 ore	se evită	nu	nu
amfotericină B	24/nemodif.	la 24 ore	la 24 ore	la 24-36 ore	nu	doza pentru RFG <10
fluconazol	22/?	100%	100%	100%	200 mg post HD	doza pentru RFG <10
fluocytosine	6/75-200	la 12 ore	la 16 ore	la 24 ore	doză post HD	0,5-1 g/zi
etambutol	4-7/15	la 24 ore	la 24-36 ore	la 48 ore	doză post HD	doza pentru RFG <10
izoniazidă	0,7-4/8-17	100%	100%	50%	doză post HD	doza pentru RFG <10
pirazinamidă	54/?	100%	se evită	se evită	se evită	se evită
rifampicină	1,5/1,8-11	100%	50-100%	50%	nu	doza pentru RFG <10
ganciclovir	3,6/30	la 12 ore	la 24-48 ore	la 48-96 ore	doză post HD	doza pentru RFG <10
aciclovir	2,1-3/8-20	5 mg/kg/ 8 ore	5 mg/kg/ 12 ore	5 mg/kg/ 24 ore	doză post HD	doza pentru RFG <10

Legendă: $T_{1/2}$ = timp de înjumătățire plasmatic; RFG = rata filtrării glomerulare; HD = hemodializă; DP = dializă peritoneală.

Infecții extrarenale. Pacienții cu IRC sunt predispuși la infecții sistemice în special pneumonii; clinica este adesea atipică, febra lipsește

frecvent. Infecțiile agravează deteriorarea IRC prin depleție de volum sau prin șoc toxicoseptic. Terapia antibiotică trebuie adaptată gradului de reducere a funcției renale (tabelul XX).

Obstrucția de tract urinar poate complica evoluția unei IRC, dar nu este întotdeauna legată de boala renală primară. La vârstnici poate apărea obstrucție de tract urinar secundar hiperplaziei de prostată sau unor stricturi uretrale, sechele a unei uretrite prost tratate. Pacienții ce efectuează tratament cronic cu antidepressive triciclice pot dezvolta retenție vezicală. Diabeticii sau pacienții cu nefropatie analgetică au risc crescut de necroză papilară. Poate apărea precipitarea intratubulară a proteinei Bence-Jones la pacienții cu mielom multiplu sau a cristalelor de acid uric la un neoplazic. Litiția ureterală poate fi cauză relativ frecventă de acutizare postrenală corectabilă a unei IRC.

Tabloul clinic de obstrucție este adesea atipic. Diagnosticul obstrucției se stabilește prin examene paraclinice. Ecografia reno-vezicală este investigația cea mai utilă, dar trebuie repetată după 24-48 de ore întrucât distensia căilor urinare poate fi absentă în primele ore ale obstrucției. Radiografia renală simplă poate pune în evidență calculi, papile calcificate etc.

HTA necontrolabilă (inclusiv HTA malignă). Prevalența HTA crește pe măsura degradării funcției renale. Practic, 90% din uremici au HTA (lipsește la pacienții cu boli renale ce pierd sodiu). Din aceștia un număr mare de pacienți au HTA cu evoluție malignă; incidența HTA maligne este mai mare la cei cu boli parenchimotoase renale decât la cei cu HTA esențială.

Prin tratarea HTA este posibil ca autoreglarea renală să fie afectată și azotemia să crească; medicația de elecție este reprezentată de diuretice, IEC și blocați de calciu, de obicei ca terapie combinată. Dacă HTA este refractară la tratament, trebuie luat în considerare diagnosticul de obstrucție uni-/bilaterală de arteră renală, în special la vârstnicii cu diabet zaharat sau cu arteriopatie periferică; diagnosticul se pune prin auscultație abdominală, ecografie Doppler, angiografie (substanțele de contrast pot deteriora funcția renală).

Insuficiența cardiacă congestivă. Instalarea insuficienței cardiace produce scăderea RFG prin scăderea debitului cardiac. Prin anamneză și examene clinice și paraclinice trebuie identificate și - dacă este posibil - tratate cauzele ce pot precipita o insuficiență cardiacă: infarct miocardic (frecvent indolor la diabetici), angină pectorală, HTA, alcoolism, amiloidoză, pericardită etc.

Este important de a diferenția insuficiența cardiacă de o congestie circulatorie extracardiacă. Tratamentul congestiei circulatorii de cauză extracardiacă constă în administrarea de diuretice de ansă și restricție de lichide. Dacă nu este posibilă diferențierea celor două cauze și pacientul rămâne simptomatic după administrarea de diuretice și controlarea TA, se face tratament de probă cu tonicardiace. Atât pentru tratamentul HTA, cât și al insu-

ficienței cardiace se preferă IEC care scad postsarcina, dar necesită reducerea dozei în funcție de stadiul IRC.

Anemia contribuie rar la insuficiența cardiacă, dacă hemoglobina este peste 7 g/dl, cu excepția vârstnicilor sau a pacienților cu boală coronariană ischemică.

Nefrotoxicitatea medicamentoasă este cauză frecventă de agravare a IRC în practica medicală curentă. Diureticele administrate în exces pot produce hipovolemie. Inhibitorii ciclooxigenazei (indometacin, aspirină) scad RFG în special la pacienții cu glomerulopatii cronice, cu lupus eritematos sistemic sau cu insuficiență hepatică. Aminoglicozidele, amfotericina B pot produce alterarea reversibilă sau ireversibilă a funcției renale, chiar în doze uzuale. Diureticele, alopurinolul pot produce nefrită interstițială. Intoxicația digitalică, pe cale indirectă prin vărsături sau aritmii, poate produce deteriorarea IRC.

Nefrotoxicitatea substanțelor de contrast. Administrarea de substanțe de contrast în IRC, în special la diabetici sau la cei cu rinichi mielomatos, se poate însoți de obstrucție intratubulară cu insuficiență renală acută, frecvent ireversibilă. Dacă investigația este absolut necesară (urografie intravenoasă, colecistografie, angiografie, tomografie computerizată etc.), se impune hidratare parenterală înaintea administrării substanței de contrast (deși acest lucru scade calitatea imaginilor) și este necesară monitorizarea funcției renale. Insuficiența renală provocată de substanțele de contrast este adesea cu diureză păstrată; de aceea, nu este suficientă monitorizarea diurezei, ci este necesar și urmărirea retenției azotate.

Tromboza de venă renală este o complicație specifică pacienților cu sindrom nefrotic și poate produce scăderea brutală a RFG. Simptomele tipice lipsesc frecvent și diagnosticul este sugerat de asimetrie renală brusc instalată. Diagnostic de certitudine se obține prin cavografia renală sau flebografia renală. Tratamentul se efectuează cu trombolitice sau anticoagulante.

Hipercalcemia poate induce scădere brutală a RFG prin hipovolemia secundară vărsăturilor și poliuriei. Poate apărea în intoxicația cu vitamina D, după administrarea excesivă de preparate orale cu calciu sau în cadrul unor tumori (mielom, sindrom paraneoplazic). Nefrocalcinoza poate produce deteriorare ireversibilă a funcției renale.

În afară de tratamentul specific al cauzei, terapia trebuie să asigure o natriureză intensă prin administrarea de cantități crescute de lichide (5-10 l/zi, în funcție de severitatea hipercalcemiei, cu monitorizarea presiunii venoase centrale) asociată cu furosemid în doze mari.

Complicații ale sarcinii. Deși majoritatea bolnavelor cu IRC sunt infertile, la uremicele compensate este necesară recomandarea de anticoncepționale. Cu excepția pacienților cu HTA și a celor cu lupus eritematos sistemic, sarcina nu are impact negativ asupra evoluției IRC și nu este necesară întreruperea ei. Întreruperea sarcinii se indică la pacientele cu HTA necontrolabilă sub tratament corect condus datorită riscului crescut de eclampsie.

Măsurile specifice de tratament conservator în uremie

Tratamentul conservator propriu-zis al IRC este un tratament simptomatic; el vizează, pe lângă măsuri igienodietetice specifice, corectarea diverselor complicații din componența sindromului uremic.

Aportul de lichide. La o dietă normală, un pacient cu IRC trebuie să excrete zilnic aproximativ 600 mOsm/zi. Datorită capacității reduse de concentrare urinară (maximum 300-500 mOsm/kg H₂O) este necesară o diureză zilnică de aproximativ 2 l/zi pentru a elimina deșeurile metabolice. Ca urmare, aportul zilnic de lichide trebuie să fie în jur de 2-3 l/zi. Acest aport este necesar pentru menținerea balanței externe a lichidelor cu prevenirea pe de o parte a deshidratării (ceea ce ar crește azotemia) și pe de cealaltă parte a hiperhidratării (în special a intoxicației cu apă și hiponatremiei datorită scăderii capacității renale de a excreta apă liberă și electroliți). Riscul hiperhidratării apare în special în stadiile avansate ale IRC datorită alterării severe a capacității de excreție a apei; la acești pacienți monitorizarea diurezei este obligatorie și aportul zilnic de lichide trebuie să fie egal cu diureza plus maxim 500 ml (pierderile insensibile). Dacă există pierderi adiționale de lichide (transpirații, diaree, febră, vărsături), aportul hidric trebuie crescut cu monitorizarea atentă a diurezei și a semnelor de hiperhidratare.

Aportul de sodiu. Restricția de sodiu - ca regulă generală la uremici - este o greșeală. Aportul de sare trebuie să fie normal la pacienții cu IRC, cu excepția situațiilor în care există HTA, insuficiență cardiacă sau edeme. La pacienții cu nefropatii interstițiale cu pierdere de sare, poate fi necesar chiar un regim hipersodat. Un regim normo- sau hipersodat (cu eventuală suplimentare parenterală de NaCl) va crește diureza și va reduce valorile retenției azotate.

Opusul acestei situații este recomandarea de rutină a sodiului la toți bolnavii renali pentru a crește osmolaritatea plasmei și volemia, și secundar a diurezei. Bolnavii aflați într-un episod oliguric secundar acutizării afecțiunii cauzale (mai ales glomerulopatii) pot dezvolta rapid, în această situație, insuficiență ventriculară stângă acută, deseori fatală, în absența mijloacelor de epurare extrarenală, pentru că eficiența terapiei conservatoare este minimă; răspunsul hemodinamic la diuretice este neglijabil, flebotomia totală contraindicată pentru că accentuează anemia, tonicardiacul are eficiență redusă și risc crescut de toxicitate.

Restricția de sodiu trebuie aplicată numai la pacienții cu HTA sau semne de insuficiență cardiacă. De obicei se indică o restricție moderată de sare (2-3 g/zi) și se asociază diuretice de ansă. Stabilirea aportului de sare trebuie făcută în spital, fiind necesară observarea stării clinice a pacientului. Datorită tendinței multor uremici de a pierde sodiu, este mai înțelept de a lăsa un anumit grad de edeme periferice reziduale pentru siguranță (prevenirea hipovolemiei sau a hiponatremiei de diluție).

Dieta hipoproteică. Deși produșii finali ai metabolismului proteic nu reprezintă "toxine uremice" per se și uremia este o stare hipercatabolică,

dieta hipoproteică s-a dovedit a reduce simptomele uremiei. Abuzul de proteine în dietă produce hiperperfuzie glomerulară, care contribuie la autoperpetuarea leziunilor bolii renale primitive și deteriorarea funcției renale.

Detalii asupra regimului hipoproteic în IRC sunt prezentate în capitolul "Nutriția uremicilor".

Hiperkaliemia. Hiperkaliemia apare rar la pacienți cu RFG peste 5-10 ml/min, balanța potasiului fiind menținută în limite normale prin creșterea secreției tubulare distale (proces mediat de aldosteron) și a eliminării prin fecale. Hiperkaliemia poate fi prezentă însă din stadiile precoce ale IRC la pacienți cu nefropatii în care sunt alterate mecanismele de secreție tubulară ale potasiului; este cazul, în special, al diabetului zaharat care instalează hipoaldosteronism hiporeninemic sau al unor nefropatii interstițiale (uropatii obstructive, drepanocitoză) în care apare rezistență tubulară la acțiunea aldosteronului.

Inhibiția competitivă a receptorilor aldosteronici prin spironolactonă sau inhibarea secreției distale a potasiului prin amilorid sau triamteren pot induce, de asemenea, hiperkaliemie înaintea stadiului uremic.

O altă cauză a hiperkaliemiei poate fi aportul excesiv în dietă de alimente bogate în potasiu, de sare medicinală, tonice și roborante cu potasiu. Pacienții cu acidoză metabolică severă au risc crescut de hiperkaliemie, mai ales dacă coexistă oligurie; acidoza metabolică favorizează migrarea potasiului din sectorul intracelular în cel extracelular și fiecare scădere a pH-ului sanguin cu 0,1 unități crește potasiul seric cu 0,6 mEq/l. Hiperkaliemia este de suspectat la bolnavii oligurici (niciodată la poliurici), la uremicii ce adaugă tabloului de IRC elemente de rabdomioliză netraumatică, hemoliză acută, la pacienții cu IRC după intervenții chirurgicale sau după transfuzii repetate cu sânge vechi.

Hiperkaliemia este una din puținele tulburări paraclinice din IRC cu risc vital imediat. Primele simptome de hiperkaliemie apar pe ECG: unde T înalte și simetrice; la valori peste 7 mEq/l apare alungirea intervalului QT, risc de aritmii ventriculare maligne și stop cardiac. Clinic, simptomele constau în slăbiciune musculară, parestezii, letargie.

Potasiul seric peste 7 mEq/l reprezintă indicație urgentă de inițiere a hemodializei. Până la intrarea în hemodializă (care necesită un minim de timp pentru realizarea abordului vascular în urgență) sau la valori mai mici de 7 mEq/l se indică terapie parenterală. Medicamentele folosite pot reduce rapid hiperkaliemia prin antagonizarea efectului potasiului asupra potențialului de membrană, prin introducerea potasiului în spațiul intracelular sau prin stimularea eliminării potasiului din organism:

- preparatele de calciu antagonizează efectul hiperkaliemiei asupra potențialului membranal; se administrează intravenos calciu gluconic 10% 10 ml în 2-3 minute, doză ce se poate repeta după 5 minute dacă modificările ECG persistă. Efectul gluconatului de calciu începe la câteva minute de la administrare și persistă 30-60 minute. La digitalizați se administrează numai dacă există modificări severe ECG (alungirea QRS, dispariția undei P);

- administrarea de insulină crește activitatea ATP-azei Na-K din mușchii scheletici și din hepatocite și favorizează trecerea potasiului în celule. Se administrează împreună cu glucoză pentru a preveni hipoglicemia: 50 ml glucoză 50% + 10 unități insulină - preferabil pe cateter venos central. Se obține o scădere a potasiului seric de 0,5-1,5 mEq/l. Efectul se instalează în 15 minute și durează câteva ore;

- bicarbonatul de sodiu în perfuzie induce scăderea kaliemiei prin introducerea potasiului în celule; efectul este mai marcat la pacienții cu acidoză metabolică. Acțiunea începe la 30-60 minute și durează câteva ore;

- agonistii β_2 -adrenergici scad potasiul prin stimularea captării sale intracelulare. Se pot administra intravenos (efect la 30 minute) sau în inhalații (efect la 90 minute). Salbutamolul se poate administra intravenos timp de 5 minute în doză de 0,5 mg dizolvat în 100 ml glucoză izotonă.

Pe termen lung hiperkaliemia este prevenită sau tratată prin dietă restrictivă în potasiu sau prin administrarea de rășini schimbătoare de ioni (10-20 g de 3 ori/zi polistiren sulfonat de sodiu + sorbitol în aceleași cantități administrate per os sau în clisme).

Hipokaliemia apare mai rar în IRC: la unii pacienți cu nefropatii interstițiale "cu pierdere de potasiu", cu sindrom Fanconi sau acidoză tubulară renală. Poate fi secundară abuzului de diuretice de ansă la pacienți cu dietă săracă în potasiu. Aspirația prelungită nazogastrică, vărsăturile abundente se pot, de asemenea, însoți de hipokaliemie. Pentru corectarea hipokaliemiei sunt necesare oprirea diureticului și corecția pierderilor gastrointestinale. Rareori este necesară dietă bogată în potasiu pe termen lung.

Acidoza metabolică (AM) din IRC este bine tolerată până când bicarbonatul plasmatic scade sub 15-17 mmol/l. Acidoza severă produce depresia contractilității cardiace, putând induce edem pulmonar acut la pacienții cu funcție cardiacă compromisă, mai ales la vârstnici.

Tratamentul acidozei metabolice cu bicarbonat de sodiu per os se începe când bicarbonatul seric scade sub 20 mmol/l; se folosesc doze suficiente pentru a crește bicarbonatul plasmatic, până când bolnavul devine asimptomatic (1-2 g de 3 ori/zi). Datorită pierderilor renale de bicarbonați sunt necesare, de obicei, doze crescute. În urgențe se administrează bicarbonat de sodiu soluție 8,4% în perfuzie. Tratamentul trebuie efectuat cu monitorizarea serică a echilibrului acido-bazic și a calcemiei (corectarea rapidă a acidozei metabolice poate provoca tetanie), iar pe termen lung a semnelor clinice de supraîncărcare volemică (HTA, anemie prin hemodiluție, edeme). Riscul de retenție de sodiu este mai mic decât cu NaCl. Dacă apar semne de retenție sodată, se indică dietă hiposodată și diuretice de ansă. Soluția molară de NaHCO_3 8,4% aduce 0,5 mEq sodiu/1ml; riscul IVS este mai mare la copii și la uremicii cu tare cardiovasculare concomitente sau secundare uremiei.

Diferitele formule de calcul a cantității de bicarbonat necesare unui bolnav acidotic au caracter cvasi anecdotic; acidoza este permanentă și terapia nu tratează decât simptomul (respirația Küssmaul), nu cauza.

O alternativă de tratament - la bolnavii cu acidoză medie - este administrarea de carbonat de calciu per os 0,5-2 g de 3 ori/zi, care are avantajul corecției simultane a hipocalcemiei și hipofosfatemiei.

HTA grăbește deteriorarea funcției renale, necesitând tratament; la diabetici, riscul hemoragiei retiniene se corelează cu nivelul TA sistolice (TAS), chiar când aceasta este cuprinsă în limitele normalului. Clasic se considera că TAS trebuie menținută la valori între 150-170 mmHg; valorile peste 170 mmHg agravează leziunile de nefroscleroză, iar cele sub 150 mmHg scad RFG. În prezent, se consideră că valorile TAS trebuie aduse, treptat, la valorile unui subiect normal.

Scăderea TAS de la 140 mmHg la 120 mmHg prin tratament cu IEC la diabetici cu microproteinurie a dus la scăderea proteinuriei și a evoluției bolii (nefroprotecție); aceasta indică că limita superioară a unei TA normale (140 mmHg) poate fi dăunătoare pe microcirculația glomerulară lezată anterior.

Tratamentul HTA și al afecțiunilor cardiovasculare în IRC sunt prezentate în capitolul "Complicațiile cardiovasculare în uremie și la dializați".

Osteodistrofia renală. Patogenia, profilaxia și tratamentul sunt prezentate în capitolul "Osteodistrofia renală".

Anemia. Este prezentată în capitolul "Anemia din IRC".

Hiperlipemia este de obicei de tip IV în IRC sau tip II în sindromul nefrotic. Cele mai frecvente modificări sunt creșterea trigliceridelor serice și a LDL. Hiperlipemia grăbește declinul funcției renale și crește riscul de boli cardiovasculare. Primele măsuri de tratament sunt dietetice: reducerea lipidelor la 30% din aportul caloric din care 2/3 să fie acizi grași polinesaturați. Dacă după 3 luni de dietă hipolipidică se mențin valori crescute ale trigliceridelor și/sau colesterolului se indică tratament medicamentos. Dintre hipolipemianțe se preferă gemfibrozilul (1200 mg de 2 ori/zi) și inhibitorii de HMG-CoA reductază (de exemplu lovastatin 20-80 mg/zi, simvastatin 10-20 mg/zi) care scad colesterolul și trigliceridele serice și cresc HDL. Clofibratul este de evitat în IRC deoarece se acumulează sub forma metabolitului său acidul clofibrinic care induce efecte toxice (hepatice, musculare). Colestiramina și colestipolul reduc modest colesterolul, cresc sinteza trigliceridelor, se însoțesc frecvent de reacții adverse gastrointestinale și sunt, de asemenea, de evitat.

Hiperuricemia și guta. Hiperuricemia nu necesită tratament la nivel de acid uric sanguin < 10 mg/dl. Peste aceste valori este necesar tratament cu alopurinol 100-300 mg/zi. Dacă un pacient dezvoltă gută în evoluția unei IRC, trebuie suspectată intoxicație cu plumb sau o cauză familială de gută + nefropatie interstițială cum ar fi nefropatia gutoasă juvenilă sau deficiența de hipoxantin-guanin-fosforibozil-transferază. Tratamentul atacului acut de gută trebuie efectuat cu prudență întrucât AINS pot produce o scădere brutală a RFG, iar colchicina se însoțește frecvent de diaree; adesea se impun cure scurte de corticoizi. În guta cronică se recomandă alopurinol în doze adecvate funcției renale.

Alte măsuri

Principii de administrare a medicamentelor în IRC. Farmacocinetica medicamentelor este alterată în IRC datorită scăderii eliminării renale, scăderii legării de proteine, tulburării metabolismului și farmacodinamicii lor.

Pentru orice medicament trebuie cunoscut comportamentul în IRC și surprinse eventualele efecte secundare:

- nitrofurantoinul poate produce neuropatie periferică;
- diureticele care economisesc potasiul produc hiperkalemie (nu se administrează la RFG < 30 ml/min);
- aminoglicozidele pot produce deteriorarea funcției renale, pierderea auzului, tulburări vestibulare (de exemplu asocierea furosemid + gentamicină poate duce la surditate definitivă);
- insulina poate da hipoglicemie severă;
- cimetidina - tulburări psihice;
- digoxinul prezintă risc crescut de intoxicație digitalică;
- penicilina și derivații ei pot da alterări ale funcției plachetare, hipernatremie (hiperkaliemie).

Pentru anumite medicamente (digoxin, gentamicină) măsurarea periodică a nivelului seric poate fi de ajutor. Dozele trebuie ajustate la orice nivel al IRC.

Prezervarea venelor antebrațului este necesară în vederea hemodializei; pentru perfuzii sau transfuzii se vor folosi venele de pe fața dorsală a mâinilor sau accese venoase centrale. Fistula Cimino-Brescia trebuie efectuată profilactic la creatinină 6-9 mg/dl, în funcție de rata de progresie a bolii de bază (important pentru vârstnici sau diabetici, care necesită timp mai lung pentru maturarea fistulei). Dacă se optează pentru dializă peritoneală, aceasta necesită aproximativ 10 zile de la implantare pentru cicatrizarea plăgii până a putea fi utilizată.

Pregătirea pentru dializă sau transplant impune informarea pacientului și a familiei asupra gravității bolii, posibilităților de tratament, și asupra complicațiilor. Decizia privind alegerea hemodializei sau dializei peritoneale - dacă ambele sunt disponibile - aparține pacientului dacă nefrologul curant nu evidențiază contraindicații absolute pentru una dintre metode. De asemenea, trebuie explicat pacientului că transplantul renal este o metodă de tratament ce necesită anumite pregătiri: efectuarea probelor de compatibilitate, înscrierea pe lista de așteptare a unui donator etc.

Când trebuie oprit tratamentul conservator. Hemodializa temporară este necesară la cei cu IRC preterminală în situația unei acutizări extrarenale sau renale care nu poate fi tratată prin metode conservatoare (pacienți cu hipermetabolism prin infecții intercurrente și/sau intervenții chirurgicale sau cu hiperhidratare și HTA necontrolabilă). Efectuarea dializei permite tratament adecvat și agresiv al cauzei ce a produs acutizarea. După recuperarea parțială a funcției renale, se poate renunța la dializă. Uneori deteriorarea funcției renale este ireversibilă și pacienții rămân în program de dializă cronică. O

indicație particulară de dializă temporară o au gravidele cu IRC care sunt dializate - pe tot parcursul sarcinii - zilnic sau la 2 zile.

Dializa permanentă sau transplantul sunt indicate când simptomele uremice nu mai pot fi controlate prin terapie conservatoare (de obicei creatinină 10 mg/dl, adică o RFG 5-10 ml/min). Dacă există insuficiență cardiacă, HTA, neuropatie periferică severă, pericardită uremică etc. dializa trebuie inițiată mai devreme. Indicațiile absolute și relative ale inițierii hemodializei și dializei peritoneale sunt prezentate în capitolul "Metode de epurare extrarenală".

17. NUTRIȚIA UREMICILOR

Uremia este o stare hipercatabolică, care impune prevenirea malnutriției prin aport proteic și caloric adecvat, suplimente de vitamine și microelemente.

Cauzele malnutriției uremice. Malnutriția proteincalorică este frecventă la pacienții cu IRC, mai ales în stadiile avansate. În producerea sa se asociază, de obicei, cauze multiple. La majoritatea pacienților se înregistrează un *aport alimentar insuficient*, secundar anorexiei din cadrul intoxicației uremice sau datorată medicației administrate, depresiei sau bolilor intercurrente. Alteori, aportul deficitar alimentar este secundar iatrogeniei: prescrierea unor diete cu conținut prea mic de proteine, fără suplimente de cetooacizi sau aminoacizi esențiali sau prescrierea unor diete dificil de procurat sau de preparat. La unii uremici se remarcă pervertirea gustului (pica este prezentă la peste 20% din bolnavi).

Uremia este o stare hipercatabolică. *Creșterea catabolismului proteic* apare datorită rezistenței la insulină, creșterii nivelului seric al hormonilor catabolici (glucocorticoizi, glucagon, PTH), acidozei metabolice sau bolilor intercurrente.

Instituirea dializei, deși permite o dietă normoproteică și normocalorică, nu corectează întotdeauna starea de nutriție a pacienților. Prin hemodializă se pierde regulat la nivelul dializorului aminoacizi, glucoză, peptide, sânge; hemodializa este, în sine, o procedură catabolică. Asemănător, la dializa peritoneală, prin lichidul de dializă se pierde periodic proteine, aminoacizi, peptide.

Aprecierea stării de nutriție a unui pacient cu insuficiență renală se poate realiza cu ajutorul a variate măsurători și are scopul de a stabili dieta calorică și proteică atât în faza predialitică cât și după intrarea în program de dializă.

Efectuarea *balanței nitrogenului* poate fi utilă în stabilirea aportului proteic; se pot măsura ureea urinară, raportului uree plasmatică/creatinină plasmatică, producția netă de uree. Aceste teste nu sunt însă markeri fideli ai stării de nutriție a pacienților, ele nefiind influențate de aportul dietetic anterior și de starea de nutriție a pacienților. De exemplu, pacienții malnu-

triți pot atinge echilibrul azotat cu un aport proteic mai mic decât cel stabilit conform acestor măsurători.

Măsurătorile antropometrice apreciază greutatea corporală relativă (greutatea pacientului comparată cu greutatea standard pentru vârsta, sexul, înălțimea pacientului), grosimea pliului cutanat, circumferința brațului etc. Determinarea greutății corporale nu dă o imagine fidelă a proporției de componente: grăsime, mușchi sau apă. Restabilirea greutății normale nu semnifică obligatoriu o bună stare nutrițională (exemplu - pacienții dializați peritoneal cresc ponderal pe seama depozitelor de lipide). Se pot face măsurători mai fidele, prin tehnici radioactive, ale K total al organismului și ale azotului total (care exprimă depozitele proteice); acestea au însă dezavantajul de a fi scumpe, nefiind investigații de rutină. Deoarece depozitele lipidice se corelează cu creșterea țesutului adipos subcutanat, măsurarea pliului cutanat din trei locuri diferite poate da informații asupra depozitelor grăsoase; metoda este lipsită de acuratețe la obezi. Măsurarea circumferinței brațului în treimea medie și compararea cu tabele cu valori standard oferă de asemenea o corelație slabă (rezultate false în funcție de starea de hiper- sau deshidratate).

Dozările biochimice sunt mai frecvent folosite în practica curentă. Valori subnormale ale proteinelor serice, albuminei, prealbuminei, transferinei serice sunt markeri de malnutriție dar sunt metode infidele, fiind influențate de o serie de factori. De exemplu, nivelul albuminei serice este influențat, în afară de aportul proteic din dietă, și de concomitența unor infecții, traumatisme, boli hepatice ce scad nivelul albuminei, de starea de hidratare etc. Transferina serică este mai fidelă decât albumina pentru că se corelează mai bine cu statusul proteic, nu e influențată de starea de hidratare, are T_{1/2} mai mic decât al albuminei (răspunde mai rapid la modificările dietetice).

Dieta hipoproteică. Simptomele de uremie nu apar până la o uree sanguină de 90 mg/dl, și teoretic, pentru a evita apariția acestor simptome, restricția proteică nu ar fi necesară la o RFG > 25 ml/min. S-a dovedit însă că aplicarea restricției de proteine încă din fazele precoce ale IRC (creatinina serică < 3 mg/dl) încetinește ritmul progresiei IRC. Este important însă ca în stadiul uremic să nu se încerce amânarea momentului inițierii dializei printr-o dietă hipoproteică severă, întrucât există riscul malnutriției, malnutriție care va fi greu de corectat în perioada dialitică.

În stadiile precoce ale IRC (clearance de creatinină 60-30 ml/min), rația proteică recomandată este de 0,6 g/kg/zi. Pentru a evita o balanță azotată negativă este necesar ca minim 50-60% din aportul zilnic de proteine să fie reprezentat de proteine cu înaltă valoare biologică (proteine animale cu conținut crescut în aminoacizi esențiali). În stadiile avansate ale IRC, restricția proteică este mai severă, calculându-se în funcție de valoarea ureei urinare (uree urinară g/zi × 3 + 15 g). La pacienții la care este necesară o restricție severă proteică (0,2 g proteine/kg/zi), dieta poate fi suplimentată cu preparate orale de aminoacizi esențiali sau ketoanalogi ai aminoacizilor esențiali (15-20 g/zi) pentru a evita balanța azotată negativă. Preparatele de aminoacizi se însoțesc de incidență mai mică a simptomelor uremice; au

însă dezavantajul costului foarte ridicat. În plus sunt destul de greu tolerate datorită gustului neplăcut și a efectele secundare digestive frecvente.

Stabilirea aportului proteic necesită adesea consultul unui dietetician pentru a asigura complianța pacientului. Dietele monotone, rigide sunt adesea nerespectate și există riscul malnutriției. De aceea, măsurarea periodică a testelor biochimice sau antropometrice indicatoare ale stării de nutriție trebuie efectuată regulat.

Necesarul energetic. Necesarul energetic al uremicului, dializat sau nu, nu diferă de cel al persoanelor sănătoase: 35 kcal/kg/zi. Dieta trebuie să conțină suficiente cantități de hidrocarbonate și lipide, pentru a preveni utilizarea aminoacizilor în gluconeogeneză. Aportul energetic trebuie crescut în anumite perioade (boli intercurrente).

Necesarul de lipide. Aportul de grăsimi trebuie să nu depășească 30% din rația calorică a individului cu IRC, cu un raport acizi grași nesaturați/acizi grași saturați crescut. Se recomandă uleiul de floarea-soarelui care conține cantități crescute de acizi grași omega-6 și acid linoleic. Studii recente demonstrează încetinirea progresiei IRC la pacienți cu dietă bogată în acizi grași polinesaturați omega-3. Uleiul de pește are efect benefic pe dislipidemia uremicilor, conținând cantități crescute de acizi grași omega-3 cu lanțuri lungi, înalt polinesaturați. Suplimentarea cu carnitină poate reduce hiperlipemia; acest aminoacid este necesar transportului acizilor grași prin membranele mitocondriale și este deficitar la hemodializați.

Complianța pacienților la dieta hipolipidică trebuie verificată periodic prin efectuarea profilului lipidic. Problema majoră a acestor restricții este riscul malnutriției.

Necesarul vitaminic. Uremicii au un aport insuficient de vitamine datorită anorexiei și dietei hipoproteice și restrictive în fosfați (alimentele bogate în fosfați conțin și vitamine). Pacienții cu dietă restrictivă în potasiu au deficiențe de vitamine hidrosolubile, deoarece acestea se găsesc în cantitate mare în alimentele ce conțin potasiu. Prepararea alimentelor, pentru a reduce conținutul în potasiu, distruge mare parte din vitaminele hidrosolubile. În timpul dializei se pierd vitamine hidrosolubile.

De obicei se practică suplimentarea dietei cu vitamina B₆ (5-10 mg/zi) și acid folic 5 mg/zi. Vitamina C este deficitară datorită restricțiilor de fructe și vegetale bogate și în potasiu; aportul zilnic nu trebuie să depășească însă 100 mg/zi pentru că, în exces, vitamina C poate agrava hiperoxalemia secundară uremiei. Celelalte vitamine hidrosolubile nu necesită a fi suplimentate atâta timp cât aportul nutrițional este adecvat. Cu excepția vitaminei D, nu sunt necesare suplimente de vitamine liposolubile.

BIBLIOGRAFIE SELECTIVĂ

- ANDREUCCI V. E., FINE L. G. - International Yearbook of Nephrology, 1992.
ATTMAN P. O., ALAUPOVIC P. - Lipid abnormalities in chronic renal insufficiency. *Kidney Int.* 39, 1991.

- BALASKAS E. V., OREOPOULUS D. G. - Uremic pruritus. *Nephrol. Dial. Transplant.* 21, 1992.
- BENNETT J. V., BRACHMAN P. S. - *Hospital Infections*, ed. 2, 1992.
- BENNETT W. M., ARONOFF G.R., GOLPER T. A., MORRISON G., SINGER I., BARTER D. C. - *Drug Prescribing in Renal Failure Dosing Guidelines for adults*, 1990.
- BERGSTROM J. - Uremia is an intoxication. *Kidney Int.* 28, 1985.
- BRATER D. C. - *Drug Use in Clinical Medicine*, ed. 6, 1993.
- BRENNER B. M., RECTOR F. C. JR. - *The Kidney*, ed. 5, W. B. Saunders, Philadelphia, 1996.
- CIOCÂLTEU AL. - *Insuficiența renală cronică*, editura ICTCM, 1994.
- CIOCÂLTEU AL., COSTICĂ IOAN I., MATEI I. - Actualități în osteodistrofia renală. *Infomedica* nr. 1 (22), 1996.
- CIOCÂLTEU AL., MĂNESCU M. - Tratatamentul hipertensiunii arteriale în insuficiența renală cronică. *Infomedica* 3, 15, 1995.
- CIOCÂLTEU AL., MĂNESCU M., RĂDULESCU D. - Eritropoietina - terapia ideală a anemiei din insuficiența renală cronică. *Infomedica* 6, 18, 1995.
- COUSER W. G., JOHNSON R. J. - Mechanisms of progressive renal disease in glomerulonephritis. *Am. J. Kidney Dis.*, 23, 1994.
- DAVISON A. M., CAMERON J. S., GRUNFELD J. P., KERR D. N. S., RITZ E., WINEARLS C. G. - *Oxford Textbook of Clinical Nephrology*, Oxford University Press, 1998.
- EDELMAN C. M. - *Pediatric Kidney Disease*, ed. 2, Little, Brown and Company, Boston, 1992.
- ESCHBACH J. W., EGRIE J. C., DOWNING M. R., BROWNE J. K., ADAMSON J. W. - Corection of the anemia of end-stage renal disease with recombinant human erythropoietin. *New. Engl. J. Med.*, 316, 1987.
- GREENBERG A. - *Primer on Kidney Diseases*, National Kidney Foundation, Academic Press, San Diego, 1994.
- JACOBS C., KJELLSTRAND C. M., KOCH K. M. - *Replacement of renal function by dialysis*, Kluwer Academic Publisher, ed. 4, 1995.
- JACOBSON H. R., STRIKER G. E., KLAHR S. - *The Principles and Practice of Nephrology*, Mosby - Year Bok, 1995.
- MALLUCHE H. H., FAUGERE M. C. - Renal osteodistrophy. *New. Engl. J. Med.*, 321, 1989.
- MASSRY S. G., SELLERS A. L. - *Clinical Aspects of Uremia and Dialysis*, Williams & Wilkins, Baltimore, 1976.
- MASSRY S., GLASSOCK R. - *Textbook of Nephrology*, Williams & Wilkins, Baltimore, 1995.
- MITCH W. E., STEIN J. H. - *Contemporary Issues in Nephrology*, Churchill Livingstone Inc., New York, 1992.
- MITCH W. E., KLAHR S. - *Nutrition and the Kidney*, Churchill Livingstone Inc., New York, 1993.
- RITZ E., KOCH M. - Morbidity and mortality due to hypertension in patients with renal failure. *Am. J. Kidney Dis.*, 21, 1993.
- ROSTAND S. G., RUTSKI E. A. - Pericarditis in end-stage renal disease. *Cardiol. Clin.*, 8, 1990.
- SHERRARD D. J., HERCZ G., PEI Y., SEGRE G. - The aplastic form of renal osteodistrophy. *Nephrology Dialysis Transplantation*, vol. 11, suppl. 3, 1996.
- SCHRIER R. W. - *Manual of Nephrology*, fifth edition, Lippincott, Williams & Wilkins, 2000.
- TISHER C.: CRAIG, WILCOX S. CHRISTOPHER - *Nephrology & Hypertension*, fourth edition, Lippincott, Williams & Wilkins, 1999.

CAPITOLUL XIX

MIJLOACE DE EPURARE EXTRARENALĂ

Prof. Dr. AL. CIOCĂLTEU, Dr. DANIELA RĂDULESCU

Hemodializa	634
Aspecteele tehnice ale hemodializei.....	634
Principiile hemodializei	634
Hemodializoare	635
Tratarea apei pentru hemodializă	636
Soluția de dializă	637
Abordul vascular în hemodializă	638
Anticoagularea în hemodializă	640
Inițierea și prescrierea hemodializei în insuficiența renală cronică	641
Momentul începerii hemodializei	641
Primele hemodialize.....	642
Stabilirea duratei tratamentului	642
Urmărirea hemodializațiilor cronice	642
Complicațiile acute ale hemodializei	643
Hipotensiunea arterială	644
Crampele musculare	644
Aritmiile	644
Sindromul de dezechilibru de dializă	644
Tulburările hidroelectrolitice	645
Hiperpotasemia	645
Hipopotasemia	645
Hipercalcemia	645
Complicațiile cronice în hemodializă	646
Complicațiile cardiovasculare	646
Tulburările gastrointestinale	646
Modificările pulmonare	646
Tulburările metabolice și endocrine	647
Funcția gonadală	647
Metabolismul vitaminic	647
Tulburările hematologice	647
Infecțiile virale la hemodializați.....	647
Nutriția hemodializațiilor cronice.....	648
Necesarul nutrițional al hemodializațiilor cronici.....	648
Hemodializa în insuficiența renală acută	649
Dializa peritoneală	650
Principiile dializei peritoneale.....	650
Calea de acces în dializa peritoneală	651
Indicațiile și contraindicațiile dializei peritoneale.....	652
Compoziția soluției de dializă	654
Tipuri de tehnici de dializă peritoneală.....	655
Modalitatea schimburilor.....	655
Metoda de dializă	655
Volumul schimburilor și frecvența lor	656
Compoziția soluțiilor.....	656
Aprecierea eficacității dializei peritoneale.....	656
Efecte nedorite ale terapiei prin dializă peritoneală.....	656
Complicațiile dializei peritoneale	657
Peritonitele	657
Etiopatogenia	657
Diagnosticul pozitiv.....	658
Diagnosticul diferențial	658
Tratamentul peritonitelor	658
Profilaxia peritonitelor	659
Complicațiile cardiovasculare	659
Insuficiența de membrană	659
Dializa ineficientă	660
Nutriția pacienților dializați peritoneal	660
Dializa peritoneală la diabetici	661
Bibliografie selectivă	661

În ultimele decenii în tratamentul insuficienței renale cronice avansate (End-stage Renal Disease) au fost introduse metode eficiente de tratament, depășind cu mult tratamentul convențional. Hemodializa cronică sau acută, în centre specializate sau la domiciliu, dializa peritoneală continuă ambulatorie și transplantul renal - de la donor viu sau de la persoane decedate - au devenit metode curente de tratament. Numărul cazurilor care beneficiază pentru o perioadă de 10-15 ani de metodele de epurare extrarenală, este în creștere, ridicând probleme importante de patologie și urmărire. Cunoașterea principalelor probleme ale metodelor moderne de epurare extrarenală și ale resurselor lor terapeutice, a devenit obligatorie pentru orice clinician.

HEMODIALIZA

A. ASPECTELE TEHNICE ALE HEMODIALIZEI

1. PRINCIPIILE HEMODIALIZEI

Hemodializa (HD) este o metodă de epurare extrarenală prin care *se îndepărtează toxinele din sângele uremic și se realizează echilibrul acidobazic și hidroelectrolitic*; ea nu poate suplini funcțiile endocrine și metabolice ale rinichiului normal. Hemodializa constă în punerea în contact, în afara organismului, prin intermediul unei membrane semipermeabile - în dializor ("rinichiul artificial") a sângelui uremic cu o soluție apoasă de electroliți asemănătoare plasmei (soluția de dializă = dializatul). Sângele pacientului - extras prin punșionarea unei fistule arteriovenoase sau prin introducerea unui cateter special de hemodializă într-o venă centrală - ajunge printr-un sistem tubular la nivelul dializorului apoi se întoarce la pacient. Tubulatura prin care circulă sângele poartă numele de circuit extracorporeal; porțiunea care pleacă de la pacient la dializor poartă numele de linie arterială iar cea care se întoarce de la dializor la pacient este numită linie venoasă. Aparatul de dializă (mașina de dializă) - care nu trebuie confundat cu rinichiul artificial (= dializorul) - are rolul de a monitoriza diferiți parametri: compoziția, temperatura, osmolaritatea soluției de dializă, prezența de aer în circuitul extracorporeal, presiunea de ultrafiltrare.

Epurarea toxinelor uremice are loc prin 2 procese: difuziunea și convecția.

Difuziunea - procesul cel mai important - constă în trecerea solviților din compartimentul cu concentrație mai mare în cel cu concentrație mai mică. Rata difuziunii este direct proporțională cu gradientul de concentrație de-a lungul membranei, suprafața membranei și coeficientul de transfer de masă. La nivelul membranei dializorului solviții pot trece, în funcție de direcția gradientului lor de concentrație, fie din sângele pacientului către soluția de dializă (ex. ureeă, creatinina), fie invers (ex. bicarbonat).

Convecția este procesul prin care solviții traversează membrana dializorului în cadrul procesului de transport al apei (= ultrafiltrare). Rata convecției se măsoară prin coeficientul de selecție S (= sieving coefficient) care variază între 0 (pentru solviții care nu trec prin membrană, de exemplu albumină, elemente figurate ale sângelui) și 1 (pentru solviții trec liber prin membrană, de exemplu uree, creatinină, electroliți).

Ultrafiltrarea realizează epurarea excesului de apă la nivelul dializorului. La nivelul membranei semipermeabile a dializorului, apa și substanțele dizolvate se mișcă în funcție de gradientul de concentrație. Un gradient de concentrație al apei poate fi obținut printr-o forță osmotică sau una hidrostatică, ambele putând fi folosite pentru a realiza ultrafiltrarea la nivelul rinichiului artificial. Gradientul de presiune hidrostatică se obține fie prin aplicarea unei presiuni pozitive la nivelul compartimentului sanguin, fie prin aplicarea unei presiuni negative la nivelul compartimentului dializatului, fie a ambelor; suma algebrică a presiunilor din cele două compartimente poartă numele de presiune transmbranară.

Echilibrul acidobazic. Uremicii prezintă acidoză metabolică compensată pe cale respiratorie prin hiperventilație; pH-ul sanguin este la limita inferioară a normalului (7,35-7,40), $p\text{CO}_2$ este sub normal (30-35 mmHg) datorită hiperventilației și HCO_3 seric este scăzut (16-20 mEq/l). În hemodializă, echilibrul acidobazic este restabilit prin adăugarea de sisteme tampon în soluția de dializă: acetat sau bicarbonat de sodiu.

Acetatul este metabolizat în organism în cadrul ciclului Krebs cu producerea a 1 mmol de bicarbonat din fiecare mmol de acetat; dializa cu acetat are anumite dezavantaje (efect venodilatator, hipotensiune arterială, hipoxemie, activarea de citokine - interleukină 1) care au dus la trecerea, pe scară tot mai largă, la dializa cu bicarbonat. HD cu bicarbonat necesită două concentrate: concentratul acid - care conține toate componentele soluției de dializă cu excepția bicarbonatului și concentratul bicarbonat - care conține NaHCO_3 și NaCl ; raportul de combinare este de 34 părți apă la 1 parte concentrat acid și 1,8 părți concentrat bicarbonat; acetatul din concentratul acid eliberează CO_2 când este amestecat cu concentratul bicarbonat; CO_2 difuzează în sânge și este eliberat prin respirație. Hemodializa cu bicarbonat se asociază cu o mai bună stabilitate cardiovasculară decât cea cu acetat; costul este însă mai ridicat decât al celei cu acetat.

2. HEMODIALIZOARE

În hemodializă, sângele și soluția de dializă circulă în sensuri opuse de o parte și de alta a unei membrane semipermeabile, care permite traversarea metaboliților aflați la concentrații crescute, dar nu și a proteinelor serice și a elementelor figurate sanguine. Dispozitivul în care se află membrana semipermeabilă se numește dializor.

Un dializor ideal trebuie să întrunească anumite caracteristici:

- clearance crescut pentru toxinele uremice cu greutate moleculară mică și medie;
- pierderi neglijabile ale solviților vitali (aminoacizi, proteine cu greutate moleculară mică);
- nivel adecvat al ultrafiltrării;
- retrofiltrare minimă la rate scăzute ale ultrafiltrării;
- volum redus al compartimentului sanguin;
- materiale de construcție netoxice și netrombogene;
- fiabilitate crescută;
- cost scăzut;
- posibilitatea reutilizării fără efecte adverse.

Există 3 tipuri de dializoare: în bobină, în plăci și dializoare capilare. Dializoarele în bobină și cele în plăci nu mai sunt folosite în prezent. Dializorul capilar are compartiment sanguin cu volum redus și rezistență scăzută la flux. Conține un mănunchi de fibre aranjate într-un suport tubular din material plastic. Mănunchiul de fibre este continuu la cele două capete și răsucit de mai multe ori. Prin aceste fibre circulă sângele. Avantajul constă într-o suprafață mare de contact cu sângele; inconveniente constau în formarea de trombuși datorită distribuției neregulate a fluxului sanguin în mănunchiul de fibre.

Membranele folosite pentru fabricarea dializoarelor pot fi celulozice sau sintetice. Alegerea uneia din ele depinde de: performanțele funcționale (clearance-ul solviților, rata ultrafiltrării etc), biocompatibilitate (mai bună în cazul celor sintetice), volumul compartimentului sanguin, cost, disponibilitate etc.

Suprafața de contact a membranei dializorului variază între 0,9-1,5 m². Pentru uzul pediatric se folosesc dializoare capilare cu o suprafață mai mică.

La nivelul dializorului fluxul sanguin al sângelui este cuprins între 200-450 ml/min în funcție de calitatea abordului vascular al pacientului; soluția de dializă, care circulă în sens opus și care se află pe partea opusă a membranei dializorului, are - de obicei - un flux constant de 500 ml/min.

3. TRATAREA APEI PENTRU HEMODIALIZĂ

Obținerea soluției de dializă se realizează prin amestecarea unui concentrat sub formă de pulbere cu apă. Pentru hemodializa cu acetat, concentratul conține electroliți (sodiu, potasiu, calciu, magneziu), acetat și glucoză; în cazul hemodializei cu bicarbonat, datorită instabilității bicarbonatului care precipită - se folosesc două concentrate care vor fi amestecate cu apă: unul cu electroliți și acetat și celălalt cu bicarbonat.

La un flux al soluției de dializă de 500ml/min și la 3 ședințe de dializă a câte 4-4,5 ore pe săptămână, un pacient hemodializat cronic este expus săptămânal la un flux de 300-400 litri soluție de dializă. Calitatea

apei necesară diluării concentratului pentru dializă este importantă datorită contactului dintre soluția de dializă și sângele pacientului. Apa potabilă este improprie folosirii pentru prepararea soluției de dializă; ea trebuie purificată pentru a preveni apariția efectelor secundare contaminării ei (apa pentru dializă trebuie considerată ca un produs farmaceutic). Prin purificare (tratare) trebuie să se obțină o apă „ultrapură”, termen care se referă la o înaltă puritate chimică (exprimată prin rezistivitatea apei care trebuie să fie > 5 megOhm/cm) și un grad redus de contaminare bacteriană (< 10 CFU/ml).

Variate substanțe pot contamina apa folosită pentru prepararea soluției de dializă; trecerea în circulația sanguină a pacientului poate provoca o serie de efecte toxice acute sau cronice (tabelul I).

TABELUL I

Substanțele care contaminează apa și au toxicitate în hemodializă

Substanța	Efecte toxice
Alumiul	encefalopatie de dializă, boala osoasă aplastică, anemie microcitară
Ca, Mg	sindrom de apă dură: greață, vărsături, oboseală musculară, cefalee, HTA
Cloramină	hemoliză, anemie, methemoglobinemie
Cupru	greață, cefalee, hemoliză severă, hepatită, frisoane
Fluor	osteomalacie
Nitrați	methemoglobinemie, cianoză, hipotensiune, greață
Sodiu	HTA, edem pulmonar acut, confuzie, cefalee, sete, tahicardie, comă
Sulfați	greață, vărsături, acidoză metabolică
Zinc	anemie, greață, vărsături, febră
Microbi	febră, frisoane, greață, septicemie
Pirogeni	reacții pirogene, hipotensiune, cianoză, colaps

Există mai multe procedee de tratare a apei folosite pentru prepararea soluției de dializă: filtre de cărbune activ, distilarea, deionizarea, dedurizarea, ultrafiltrarea, radiații ultraviolete, osmoza inversă etc. În prezent, cea mai modernă și mai eficace este osmoza inversă; aceasta reprezintă un proces de filtrare membranară bazat pe selecție moleculară care îndepărtează 90-99% din substanțele dizolvate organice sau anorganice, inclusiv bacterii și endotoxine. După tratare (purificare), apa este stocată în rezervoare speciale. Acestea sunt tancuri etanșe, prevăzute cu microfiltre pentru a preveni proliferarea bacteriilor și cu un sistem de recirculare pentru readucerea în rezervor a apei neutilizate în dializă. De aici, apa este distribuită aparatelor de dializă care efectuează operația de amestecare cu concentratul, obținându-se soluția de dializă.

4. SOLUȚIA DE DIALIZĂ

Compoziția chimică a soluției de dializă. Soluția de dializă poate fi considerată ca medicament și de aceea trebuie prescrisă în cantitatea și

cu calitatea adecvate fiecărui pacient. Concentrațiile componentelor soluției de dializă - pentru hemodializa cu acetat respectiv cu bicarbonat - sunt următoarele:

	Acetat	Bicarbonat
Na ⁺ , mmol/l	132-145	137-144
K ⁺ , mmol/l	0-3	0-3
Ca ²⁺ , mmol/l	1,5-2,0	1,25-2,0
Mg ²⁺ , mmol/l	0,75	0,25-0,75
Cl ⁻ , mmol/l	99-110	98-112
Acetat, mmol/l	31-45	2,5-10
Bicarbonat, mmol/l	-	27-35
Glucoză, mmol/l	0-5,5	0-5,5

Fiecare tip de soluție de dializă este standard pentru un centru de dializă, dar un centru poate folosi mai multe tipuri de soluție, în funcție de pacienți. Se pot prepara soluții cu o concentrație mai mare sau mai mică de potasiu, calciu, magneziu, glucoză etc.

Caracteristicile fizice ale soluției de dializă. Sunt importante nu numai compoziția chimică dar și caracteristicile microbiologice ale soluției de dializă. Temperatura optimă a soluției de dializă la intrarea în dializor este de 37°C. O temperatură crescută produce febră, hiperventilație, tahicardie, greață, vărsături, hipotensiune. Temperatura redusă produce hipotermie. Variația excesivă în ambele sensuri ale temperaturii pot produce hemoliză severă. În soluția de dializă, aerul trebuie îndepărtat complet. Prezența bulelor de aer ar putea reduce suprafața de schimb între soluția de dializă și sânge la nivelul membranei dializorului.

Temperatura și conținutul de gaze al soluției de dializă sunt controlate la nivelul unor dispozitive speciale aflate în dotarea aparatului de dializă.

5. ABORDUL VASCULAR ÎN HEMODIALIZĂ

Hemodializa necesită un abord vascular specific, care trebuie să îndeplinească anumite condiții:

- să asigure un flux sanguin de 200-450 ml/min;
- conectare simplă, rapidă și repetabilă la rinichiul artificial;
- să nu producă, prin volum prea mare, o întoarcere venoasă care ar putea duce la supraîncărcare cardiacă;
- risc minim de complicații (ruptură, hemoragie, tromboză, infecții, dilatație anevrismală);
- să nu producă ischemia periferică sau a țesuturilor învecinate;
- să nu împiedice activitatea zilnică, obișnuită a pacientului.

Pentru hemodializă pot fi necesare două tipuri de acces vasculare: *temporare* - utilizate în urgențe când pacienții necesită hemodializă la scurt

timp de la prezentarea la medic, sau la pacienții cu insuficiență renală acută care efectuează doar temporar hemodializă - și *definitive* - utilizate pentru hemodializa cronică. Realizarea unui abord vascular este esențială pentru hemodializă. Abordul vascular este considerat "călcașul lui Ahile" al hemodializei; în prezent, imposibilitatea obținerii unui abord vascular reprezintă singura contraindicație absolută a hemodializei.

Există mai multe tipuri de *accese vasculare temporare*:

- cateterizarea unei vene centrale: femurală, subclavie sau jugulară internă folosind catetere cu dublu lumen, special construite pentru hemodializă. Cateterele se pot complica cu: infecție (ceea ce necesită extragerea cateterului și antibioterapie) sau tromboză;

- shunt-ul arterio-venos extern (Quinton-Scribner) este o anastomoză chirurgicală care realizează un scurt circuit arteriovenos cu ajutorul a 2 canale din silastic, una introdusă într-o arteră, cealaltă într-o venă; conectarea lor se face la exterior cu ajutorul unei piese de legătură (conectorul, "călărețul"). Shunt-ul arteriovenos extern are avantajul unui debit sanguin mare și este adesea utilizat în insuficiența renală acută. Se poate complica cu: dezinsertia uneia din anse cu hemoragie, infecție, tromboză, insuficiență venoasă cronică a membrelor inferioare, distrucția vaselor folosite.

Abordurile vasculare temporare pot fi utilizate maxim 2-3 săptămâni; după acest interval infecția este regulă chiar dacă simptomatologia lipsește sau este minimă. Dacă în această perioadă apar una din complicațiile descrise, abordul vascular trebuie îndepărtat.

Abordul vascular permanent pentru hemodializă constă în fistula arteriovenoasă efectuată cu material endogen sau protetic. Fistula arteriovenoasă constă în anastomozarea pe cale chirurgicală între o venă și o arteră; o parte din sângele arterial este deviat cu presiune prin vena pe care, în timp, o dilată ("arterializarea" venei), iar pereții ei se îngroașă; fistula necesită pentru maturare 3-6 săptămâni, după care poate fi utilizată pentru hemodializă. La fiecare ședință de dializă, fistula se puncționează cu 2 ace speciale prin care se face conectarea pacientului la circuitul extracorporeal. Cea mai folosită fistulă este fistula Cimino-Brescia, realizată la antebraț între vena cefalică și artera radială. Se mai pot realiza fistule prin anastomoză între artera ulnară și vena bazilică, între artera brahială și vena cefalică sau brahială, între artera femurală și vena safenă etc. În alegerea sediului unei fistule se preferă membrul superior datorită riscului mai mic de infecție și a incidenței mai mici a sindromului de furt arterial decât la membrul inferior. La bolnavii la care nu se poate realiza o fistulă arterio-venoasă endogenă, se folosesc grefele venoase.

Fistula arteriovenoasă se poate complica cu:

- tromboză;
- anevrisme și pseudoanevrisme;
- insuficiență arterială a mâinii, datorită devierii sângelui la nivelul fistulei cu șuntarea circulației periferice;

- hipertensiune venoasă la nivelul mâinii;
- insuficiență cardiacă congestivă în cazul fistulelor cu flux crescut (20-50% din debitul cardiac) și cu creșterea întoarcerii venoase, ceea ce duce la creșterea presarcinii;
- infecție mai frecvent în protezele vasculare.

Pentru pacienții cărora nu li se poate crea nici o fistulă protetică (intervenție care necesită și ea un minim de capital vascular periferic), hemodializa se poate practica folosind catetere "long-life", catetere construite dintr-un material special care minimalizează riscul de infecție și tromboză al cateterelor temporare și care pot fi întrebuințate chiar și 2 ani. Complicația cea mai frecventă a acestui tip de catetere este infecția - adesea cu simptomatologie minimă; la cea mai mică suspiciune de infecție al cărei punct de plecare nu poate fi precizat - frisoane, subfebră, probe de inflamație pozitive - sunt necesare hemoculturi repetate; dacă sunt pozitive, extragerea cateterului se face de urgență și este necesară antibioterapie prelungită conform antibiogramei.

6. ANTICOAGULAREA ÎN HEMODIALIZĂ

Hemodializații au tendință crescută de tromboză datorită anomaliilor caracteristice sindromului uremic, contactului sângelui cu membrana de dializă (care activează cascada coagulării) și tratamentului cu eritropoietină. Trombogeneza în dializă determină complicații notabile:

- modificarea fluxului sanguin prin circuitul de dializă, cu reducerea eficienței dializei;
- coagularea completă a liniilor circuitului extracorporeal;
- pierderea de plachete și hematii, mai ales dacă dializa a fost întreruptă datorită coagulării liniilor.

Anticoagularea sângelui în cursul ședinței de hemodializă este necesară la majoritatea pacienților. Cele mai folosite metode sunt:

- administrarea de heparină pe linia arterială, fracționat sau în perfuzie continuă, astfel încât să se mențină un timp de tromboplastină parțială activată de 2 ori valoarea inițială. Folosirea heparinei nefracționate se practică pe scară largă în hemodializă datorită a două avantaje importante: experiența crescută și costul redus. Are însă numeroase dezavantaje: sângerări oculte, trombocitopenie, osteoporoză, creșterea trigliceridemie;

- administrarea de heparine cu greutate moleculară mică are aceeași eficiență în prevenirea coagulării circuitului extracorporeal ca și heparina nefracționată și are, în plus, o serie de avantaje: se administrează în bolus unic pe linia arterială la începutul dializei în doze fixe (adaptate în funcție de greutatea pacientului și de durata ședinței de dializă), nu este necesară monitorizarea probelor de coagulare, efectele hemoragice secundare sunt mult reduse, efectele trombocitopenice sunt minime;

- administrarea de prostaciclina - inhibitor potent al agregării plachetare - este rar folosită în practica curentă datorită hipotensiunii sistemice pe care o induce.

La pacienții cu risc hemoragic crescut - situație întâlnită în special în insuficiența renală acută - se poate practica dializă fără anticoagulare (prin "spălarea" periodică la 15-30 minute a circuitului extracorporeal cu ser fiziologic) sau anticoagulare regională (administrarea de heparină pe linia arterială și de protamină pe linia venoasă).

B. INIȚIEREA ȘI PRESCRIEREA HEMODIALIZEI ÎN INSUFICIENȚA RENALĂ CRONICĂ

Momentul începerii hemodializei în insuficiența renală cronică depinde de disponibilitățile tehnice. Dacă acestea sunt sărace, momentul începerii hemodializei se întârzie cât mai mult posibil; acest lucru se însoțește însă de riscul malnutriției datorită restricțiilor dietetice și de apariția complicațiilor uremiei. În general, hemodializa se începe când creatinina serică este în jur de 10-12 mg/dl, dar momentul inițierii hemodializei poate fi stabilit mai devreme dacă bolnavul este simptomatic (tabelul II). Există încă 2 excepții: vârstnicii care au masa musculară mai mică și deci creatinina serică poate avea valori fals mai mici decât gradul alterării funcției renale și bolnavii cu rețenție de grefă renală care necesită revenirea pe hemodializă în stadii mai precoce datorită efectelor adverse ale imunopresoarelor.

Planificarea pentru hemodializă cronică necesită efectuarea din timp (la creatinina de circa 6 mg/dl) a fistulei arteriovenoase. Dacă starea bolnavului nu o permite și nu este timp pentru maturarea fistulei, este necesară crearea unui abord vascular temporar (cateter, shunt). Este obligatorie prezervarea venelor periferice încă din stadiul decompensat al IRC în vederea obținerii unui bun abord vascular definitiv.

TABELUL II

Indicațiile inițierii hemodializei în insuficiența renală cronică

ABSOLUTE
Creatinină sanguină >10 mg/dl = criteriu obligatoriu*
Pericardită
Encefalopatie uremică
Edem pulmonar acut sau hiperhidratare ce nu răspunde la tratament conservator
HTA necontrolabilă
Diateză hemoragică datorată uremiei
Greață, vărsături, anorexie persistente
Psihoze acute
Malnutriție
RELATIVE
Neuropatie periferică
Prurit persistent
Hiperparatiroidism secundar necontrolabil prin tratament

TABELUL II (continuare)

Anemie cu răspuns slab la eritropoietină

Tulburări de memorie și cognitive

* Situațiile clinice sunt variate. *Decizia inițierii hemodializei aparține clinicianului nefrolog*; există situații în care la o creatinină mai mică dializa se impune de urgență (insuficiență renală acută sau insuficiență renală cronică acutizată); exemplu: pacient cu edem pulmonar acut și oligoanurie; oligoanurie + hiperpotasemia amenințătoare de viață (peste 7 mEq/l) din hemolizele masive etc.

Primele hemodialize se efectuează zilnic și de durată mai mică; de exemplu 2 ore zilnic timp de 3 zile, apoi se trece la programul de trei ori pe săptămână. Această modalitate de inițiere a dializei evită apariția sindromului de dezechilibru de hemodializă, mai ales la bolnavii cu uremie avansată.

Stabilirea duratei tratamentului. În general, pacienții sunt dializați de 3 ori/săptămână; durata fiecărei ședințe de hemodializă este de 4-5 ore. Stabilirea "dozei de dializă" se face - cu cea mai mare acuratețe - prin măsurarea periodică a clearance-ului fracționat al ureei în funcție de volumul său de distribuție apreciat prin indexul Kt/V (în care K = clearance-ul ureei la nivelul dializorului, t = durata tratamentului și V = volumul de distribuție al ureei) care trebuie să fie peste 1,2. Pot fi folosite și alte metode pentru prescrierea unei dialize adecvate:

- rata de reducere a ureei [formulă $=100 \times (1 - \text{uree postdialitică}/\text{uree predialitică})$] trebuie să fie peste 60%;

- raportul uree sanguină postdializă /uree sanguină predializă care trebuie să fie sub 1/3;

- gradul de epurare al moleculelor cu greutate moleculară medie (considerate a fi implicate în producerea neuropatiei uremice). Ca marker folosit în studiul epurării moleculelor medii se utilizează vitamina B_{12} (GM 1355 daltoni). O dializă eficientă trebuie să aibă un clearance al vitaminei B_{12} de peste 30,2 l/săptămână/1,73 m².

Urmărirea hemodializaților cronic se face obligatoriu de către centrele de dializă. Unele teste generale trebuie efectuate la inițierea hemodializei și apoi anual:

- sânge: hemogramă completă, electroliți, uree, creatinină, acid uric, glucoză, calciu, fosfați, profil lipidic, teste hepatice, parathormon, feritină, teste serologice pentru sifilis, hepatită B și C;

- electrocardiogramă +/- ecocardiografie;

- radiografie pulmonară, radiografii de mâini;

- vaccinare antihepatitică, screening pentru HIV;

- examinarea accesului vascular;

- întruniri cu dieteticianul și asistentul social.

Alte elemente de urmărire sunt lunare:

- valorile sanguine pre- și posthemodializă ale ureei, creatininei, glucozei, electroliților;

- în predializă: teste hepatice, colesterol, calciu, fosfați, hematocrit, proteine serice;

- verificarea eficienței HD.

Trebuie să fie permanent în atenția medicului controlul și tratarea anemiei, hipertensiunii arteriale și a osteodistrofiei renale.

Durata medie de viață a hemodializaților cronic este în prezent de 15-20 ani. Cele mai frecvente cauze de deces sunt în ordine descrescândă: boli cardiace, afecțiuni vasculare, cauze infecțioase, suicid, boli hepatice.

C. COMPLICAȚIILE ACUTE ALE HEMODIALIZEI

Deși hemodializa este considerată o procedură de tratament lipsită de pericol, o serie de evenimente pot complica ședințele de dializă (tabelul III). Unele dintre acestea sunt efectele inerente trecerii sângelui prin circuitul extracorporeal sau se datorează unor erori tehnice ale procedurii dialitice; cel mai adesea, însă, complicațiile acute se datorează reacției particulare a pacienților la hemodializă sau apar în cadrul asocierilor morbide particulare fiecărui pacient.

TABELUL III

Complicațiile acute ale ședinței de hemodializă

<i>Complicația</i>	<i>Mecanisme (cauze)</i>
Hipotensiune arterială	- Ultrafiltrare excesivă (hipovolemie) - Neuropatia autonomă - HD cu acetat (efect venodilatator) - Exces de antihipertensive
Hipoxemie	- HD cu acetat - HD cu membrane de cuprophan
Crampe musculare	- Ultrafiltrare excesivă (hipovolemie) - Hiponatremie - Hipocalcemie
Reacții alergice	- Sindrom de "primă utilizare a dializorului" - Heparină - Transfuzii de sânge
Prurit	- Hiperparatiroidism secundar - Doză insuficientă de dializă
Hemoliză	- Greșeli de tehnică ale dializei - Soluție de dializă contaminată
Aritmii	- Ischemie miocardică - Tulburări electrolitice - Medicamente
Crize hipertensive	- Ultrafiltrare insuficientă - Dializarea medicamentelor antihipertensive - Eritropoietină
Sindrom de dezechilibru de dializă	- Edem cerebral
Diselectroliemii	(vezi tabelul IV)

Hipotensiunea arterială este o complicație frecventă intradialitică, având etiologie multifactorială: ultrafiltrare excesivă cu scăderea volumului extracelular, dezechilibrul temporal între scăderea bruscă a volumului intravasculare (prin ultrafiltrarea intradialitică) și trecerea mai lentă a lichidului acumulat interstițial în sectorul intravasculare, scăderea tonusului simpatic în timpul ședinței de dializă. La diabetici, neuropatia autonomă poate sta la baza repetatelor episoade de hipotensiune intradialitică. Hemodializa cu acetat se însoțește frecvent de hipotensiune arterială datorită efectului venodilatator al acetatului și nu afectării contractilității miocardice.

Profilaxia hipotensiunii intradialitice depinde de etiologie: creșteri mici de greutate interdialitice prin restricție de lichide și de sare, controlul glicemiei la diabetici, evitarea alimentării imediat înainte ședinței de dializă (datorită vasodilatației din teritoriul splanhnic pe care o produce și care duce la hipovolemie). La bolnavii cu tendință la hipotensiune se va evita administrarea înainte de dializă de medicamente care scad TA. Poate fi modificată și procedura dialitică: dialize mai lungi cu ultrafiltrare mai lentă; scăderea debitului fluxului sanguin; hemodializă cu ultrafiltrare controlată; dializat cu concentrație crescută de sodiu sau calciu; hemodializă secvențială (cu separarea ultrafiltrării de dializă); scăderea temperaturii dializatului; hemodializă cu bicarbonat sau trecerea pe dializă peritoneală. Este obligatorie corectarea anemiei.

Tratamentul constă în: administrarea de oxigen pe sondă nazală, lichide (soluție salină hipertona, manitol 20%, Dextran 70), vasoconstrictoare (la bolnavi la care hipotensiunea se datorează vasodilatației).

Crampele musculare sunt mai frecvente în a 2-a jumătate a hemodializei și sunt precedate de hipotensiune, de obicei în hemodializele cu ultrafiltrare crescută. În patogenia lor sunt implicate hipovolemia, hiperactivitatea mecanismelor vasoconstrictoare (secundare ultrafiltrării și scăderii volumului plasmatic), hipoxia tisulară (datorată alcalozei tranzitorii din cursul hemodializei) sau hipocalcemia.

Aritmiile apar mai frecvent la pacienții cu HVS, cardiopatie ischemică, vârstnici. În etiologia lor pot fi implicate, în principal: modificările hemodinamice din cursul ședinței de dializă, pericardita, creșterea calciului seric în timpul ședinței de dializă, tulburările electrolitice, supradozarea de medicamente, ischemia miocardică simptomatică sau asimptomatică intradialitică.

Sindromul de dezechilibru de dializă (SDD) se manifestă prin: confuzie sau agitație, greață, vărsături, cefalee, amețeală, astenie marcată, fasciculații musculare, delir, convulsii și comă. În cazurile severe apar creșterea TA, tahicardie, tahipnee. EEG evidențiază creșterea frecvenței undelor delta.

SDD apare de obicei la inițierea hemodializei, în special la bolnavii cu cifre mari ale ureei și la care azotemia este corectată prea rapid. La baza manifestărilor din SDD stă edemul cerebral determinat de scăderea mai rapidă a ureei în plasmă decât intracelular (țesut cerebral).

La bolnavii cu valori mari ale azotemiei (uree > 250 mg/dl) profilaxia apariției SDD se face prin efectuarea de hemodialize mai scurte (25-

40% din durata normală), zilnice, cu flux sanguin mai mic. Se pot administra profilactic agenți osmotici: glucoză hipertona, manitol, NaCl hipertona i.v. Odată apărute simptomele, terapia este simptomatică.

Tulburările hidroelectrolitice stau la originea a numeroase complicații intradialitice și au etiologie multifactorială (tabelul IV).

TABELUL IV

Tulburări hidroelectrolitice intradialitice

<i>Tipul modificării</i>	<i>Cauze principale</i>
Alcaloză metabolică	- HD intensive
Acidoză metabolică	- Defecte de preparare a soluției de dializă - Intoxicație cu fluoruri, cupru etc
Hiponatremie	- Dializat cu sodiu scăzut
Hipernatremie	- Dializat cu sodiu crescut - Defecte ale sistemului de purificare a apei
Hipopotasemie	- HD intensive - Dializat cu potasiu scăzut - Alcaloză metabolică
Hiperpotasemie	- Greșeli de dietă - Hemoliză - Dializat cu potasiu crescut
Hipercalcemie	- Ultrafiltrare excesivă - Dializat cu calciu crescut - Greșeli de dietă - Medicamente (vitamina D ₃ , chelatori cu calciu) - Intoxicație aluminică

Cea mai importantă diselectrolitemie - prin complicațiile posibil vitale - este hiperpotasemia.

Hiperpotasemia poate fi cauzată de greșeli de dietă sau este secundară hemolizei (dializat cu temperatura prea mare sau osmolaritate scăzută, prezența accidentală în dializat de cloramină, formaldehidă, nitrați, Cu, hipoclorit de Na, contaminarea cu fluoruri a dializatului). Mai rar se datorează folosirii unui dializat cu concentrație crescută de K. Efectul cel mai de temut al hiperpotasemiei sunt aritmiile ventriculare. Tratamentul constă în îndepărtarea cauzei și folosirea de soluții cu concentrații scăzute de potasiu sau fără potasiu.

Hipopotasemia se însoțește de risc crescut de aritmii, în special la pacienții digitalizați; poate fi datorată folosirii unui dializat cu concentrație scăzută de potasiu sau fără potasiu sau corecției rapide a acidozei metabolice în timpul dializei. Efectuarea de dialize intensive la bolnavii fără acidoză poate induce alcaloză metabolică și hipopotasemie secundară prin migrarea potasiului intracelular. Se aplică tratament al cauzei; în cazurile grave, se administrează KCl în perfuzie intravenoasă.

Hipercalcemia poate surveni după ședințele de dializă cu ultrafiltrare crescută, ceea ce determină creșterea proteinelor plasmatică și creșterea

fracțiunii de calciu legate de proteine. Mai frecvent apare secundar folosirii unui dializat cu concentrație crescută de calciu la bolnavi care iau chelatori de fosfați sub formă de CaCO_3 . Hipercalcemia este constant întâlnită la bolnavii cu intoxicație aluminică (alumiul produce demineralizare osoasă cu ieșirea calciului din oase). Supradozajul de analogi ai vitaminei D_3 poate induce hipercalcemie.

D. COMPLICAȚIILE CRONICE ÎN HEMODIALIZĂ

Patologia bolnavului dializat cronic cuprinde elemente datorate evoluției îndelungate a uremiei (agravate, ameliorate sau nemodificate de dializă) alături de complicații specifice tratamentului prin hemodializă. Aceste complicații au fost tratate pe larg în capitolul "Insuficiența renală cronică". Se vor prezenta câteva particularități importante ale complicațiilor cronice asociate hemodializei.

Complicațiile cardiovasculare reprezintă cauza majoră de deces a dializaților cronic. În etiopatogenie sunt implicați, alături de factorii specifici uremiei, factori proprii hemodializei:

- creșterea întoarcerii venoase datorată fistulei arteriovenoase;
- evoluția hiperparatiroidismului secundar care determină calcificări vasculare și cardiace;
- dezechilibrele hidroelectrolitice și acidobazice din timpul dializei;
- accelerarea progresiei aterosclerozei dializaților cronic;
- pericardita de dializă, endocardita.

Tulburările gastrointestinale se mențin de multe ori și după începerea hemodializei. "Peritonita" uremică dispare după inițierea dializei. Mai frecvente sunt unele tulburări sau afecțiuni gastrointestinale:

- anorexie, greață, vărsături în caz de subdializare;
- frecvența crescută a gastritei - datorată hipergastrinemiei, stresului în cursul dializei, hipercalcemiei din hiperparatiroidismul secundar avansat;
- frecvența crescută a diverticulozei colonice la dializații de cursă lungă, în special la pacienții cu polichistoză renală;
- sângerări gastrointestinale secundare heparinei sau datorate unor medicamente ce stimulează secreția acidă gastrică;
- ascită - datorată încărcării volemice, uneori și polichistozei hepatice;
- creșterea frecvenței angiodisplaziei;
- hemosideroză, mai frecventă datorită transfuziilor excesive și a terapiei marțiale.

Modificările pulmonare cuprinse sub termenul de "plămân uremic" dispar după inițierea hemodializei. Tulburări asemănătoare pot apărea datorită creșterii întoarcerii venoase, insuficienței cardiace congestive. Este de menționat frecvența crescută a infecțiilor respiratorii la dializați, precum și evoluția lor gravă.

Tulburările metabolice și endocrine. Hemodializa normalizează rezultatele testului hiperglicemiei provocate, restabilește rezistența țesuturilor periferice la insulină. Hipoglicemia este frecventă la dializați, dar rar este atât de gravă încât să ducă la comă. Inițierea dializei la un diabetic insulino-dependent aduce modificări imprevizibile ale necesarului de insulină: pe de o parte rezistența periferică la insulină este restabilită (necesarul de insulină ar scădea), pe de altă parte dializa normalizează, în mare măsură, timpul de înjumătățire plasmatic al insulinei (necesarul de insulină ar crește).

Dializa duce la pierderea unor cantități variabile de aminoacizi la nivelul dializorului. Scăderea creatininei la un vechi dializat semnifică reducerea masei musculare, și este un semn de prognostic nefavorabil și nu un indicator al dializei eficiente; semn de prognostic rezervat este și hipoalbuminemia, indicator al denutriției sau scăderii sintezei proteice.

Dislipidemia uremicilor este agravată prin HD; deși sunt epurați inhibitorii lipoproteinlipazei din serul uremic, prin membrana de dializă se pierde HDL, iar heparina crește nivelul trigliceridelor serice. Ateroscleroza accelerată a dializaților este favorizată și de depunerile vasculare de săruri calcice în cadrul hiperparatiroidismului secundar.

Funcția gonadală, depresată datorită uremiei, cunoaște o revenire parțială la dializații tratați cu eritropoietină. La bărbați se obține îmbunătățirea funcției sexuale fără o creștere notabilă a valorilor testosteronului seric. La femei menstrele pot reapărea și se normalizează prolactinemia; ciclurile sunt de obicei anovulatorii, majoritatea hemodializatelor fiind infertile. În cazul apariției unei sarcini, aceasta este dusă rar la termen, rata avorturilor spontane fiind foarte crescută. La dializatele gravide este necesară intensificarea dializei și control strict al tensiunii arteriale și al volemiei.

Metabolismul vitaminic. Datorită alterărilor funcționale ale sistemelor enzimatice, restricțiilor alimentare și pierderilor la nivelul membranei de dializă, vitaminele hidrosolubile necesită suplimentări la bolnavii dializați. Vitaminele liposolubile - cu excepția vitaminei D - nu necesită administrări în afara aportului alimentar.

Tulburările hematologice din uremie se corectează doar parțial după inițierea hemodializei. Etiopatogenia și tratamentul anemiei dializaților cronic sunt prezentate în capitolul "Insuficiența renală cronică". Inițierea hemodializei ameliorează funcția plachetară și tendința la sângerări. Acest efect benefic al dializei este contracarat de utilizarea de heparină în cursul dializei (crește timpul de sângerare, poate induce trombocitopenie) și de administrarea de antiagregante plachetare.

Infecțiile virale la hemodializați sunt relativ frecvente, dacă nu se iau toate măsurile de protecție. Markerii virali ai hepatitei B și C sunt mult mai frecvenți la dializați decât în populația generală datorită tratamentelor injectabile, transfuziilor etc. Frecvent, hepatita virală acută are o evoluție anicterică, subclinică. Frecvența infecției HIV la dializați este comparabilă cu cea din populația generală.

Se pot aminti și o serie de alte *complicații* la dializații cronice: amiloidoza de dializă (datorată acumulării β_2 -microglobulinei), boala polichistică renală dobândită, demența de dializă etc.

E. NUTRIȚIA HEMODIALIZAȚILOR CRONIC

Aportul nutritiv al hemodializațiilor este adesea insuficient datorită anorexiei din IRC. Înaintea inițierii hemodializei, uremicii primesc, de rutină, o dietă hipoproteică și cu cantități mici de fosfați; aceste diete sunt și hipocalorice, epuizând rezervele nutriționale încă dinaintea intrării în dializă. După începerea dializei, mulți pacienți continuă dieta deficitară proteic și energetic.

Hemodializa în sine este o manevră catabolică datorită capacității membranelor dialitice de a stimula eliberarea de citokine, cum ar fi IL-1 care stimulează catabolizarea proteinelor din mușchi.

În timpul ședinței de hemodializă se pierde la nivelul membranei dializorului aminoacizi liberi (4-10 g/ședință) și oligopeptide (2-3 g/ședință).

Deficitul în vitamine hidrosolubile se poate accentua prin aport deficitar sau prin pierderi la nivelul dializorului, mai ales când se utilizează dializoare cu flux crescut.

Necesarul nutrițional al hemodializațiilor cronici. Necesarul *energetic* este egal cu al adultului normal, adică aproximativ 35-38 kcal/kg/zi; bolnavii cu semne de malnutriție necesită un aport mai mare; la obezi aportul trebuie redus sub 35 kcal/kg/zi. Necesarul de *proteine* este minim 1 g/kg/zi, optim 1,2 g/kg/zi, din care cel puțin jumătate trebuie să fie de valoare biologică mare (carne, ouă, pește). Aportul de *lipide* trebuie să asigure 30-40% din necesarul de calorii, cu o rație de acizi grași polinesaturați/saturați de 1; aportul de colesterol trebuie să fie sub 300 mg/zi. Aportul de *lichide* trebuie să fie egal cu diureza + maxim 500 ml pentru a acoperi pierderile insensibile. Reducerea aportului de *sodiu* (1-1,5 g/zi) este necesară la oligurici, hipertensivi, pacienții cu insuficiență cardiacă, bolnavii cu retenție lichidiană mare interdialitică. Aportul de *potasiu* trebuie limitat la pacienții cu diureză sub 500-700 ml/zi. La majoritatea hemodializațiilor sunt necesare suplimente ale vitaminelor hidrosolubile. Vitamina A nu necesită suplimentare; deficiența de vitamina K apare rar; suplimentarea cu vitamina D este necesară (vezi capitolul "Osteodistrofia renală").

Este necesară, de asemenea, și suplimentarea unor microelemente. Deficiența de fier apare frecvent datorită pierderilor oculte gastrointestinale, recoltărilor repetate pentru analize. Terapia cu eritropoietină scade rapid depozitele de fier prin creșterea eritropoiezei. Suplimentarea cu fier este necesară la toți hemodializații. Deficiența de zinc poate provoca disgeuzie și impotență la bărbați și trebuie corectată prin suplimente orale.

Respectarea dietei trebuie controlată periodic prin teste biochimice și antropometrice, riscul malnutriției fiind crescut la dializați. Markerii chi-

mici cei mai folosiți ai malnutriției sunt: scăderea colesterolului seric sub 150 mg/dl, scăderea albuminei serice, scăderea transferinei serice, scăderea prealbuminei serice < 0,3 g/l. Se folosesc și markeri antropometrici de malnutriție: scăderea greutății corporale; scăderea indexului de masă corporală; scăderea pliului cutanat; greutate mai mică decât greutatea standard pentru persoane normale de aceeași vârstă și înălțime; etc.

F. HEMODIALIZA ÎN INSUFICIENȚA RENALĂ ACUTĂ

Indicațiile clasice ale terapiei de epurare extrarenală în insuficiența renală acută sunt:

- supraîncărcare hidrosalină: insuficiență cardiacă, edem pulmonar acut;
- acidoză metabolică severă (rezervă alcalină sub 10 mEq/l);
- azotemie severă (uree sanguină peste 100 mg/dl, creatinină sanguină peste 10 mg/dl);
- insuficiență renală acută hipercatabolică (creșterea uremiei cu mai mult de 70 mg%/zi și/sau a kaliemiei cu mai mult de 0,5 mEq/zi);
- kaliemie peste 7 mEq/l;
- encefalopatia uremică;
- pericardita uremică.

Hemodializa intermitentă este metoda cea mai folosită (cea mai accesibilă) pentru controlul hidroelectrolitic și acidobazic la pacienții stabili hemodinamic. Pentru a evita sindromul de dezechilibru de dializă, la începutul tratamentului se preferă ședințe zilnice de hemodializă, a câte 1,5-2 ore, astfel încât raportul uree sanguină postdializă/predializă să fie între 0,75-0,60. Riscul hemoragic crescut al pacienților cu insuficiență renală acută poate impune, de la caz la caz, folosirea anticoagularii regionale sau anticoagulare minimă sau abținerea de la anticoagulare a circuitului extracorporeal.

În funcție de etiologia insuficienței renale acute și de complicațiile apărute în cursul evoluției, se poate adapta compoziția standard a soluției de dializă: concentrație scăzută de potasiu sau fără potasiu (în hemolize, în rabdomiolize), soluții cu calciu scăzut (în sindroame de liză tumorală, rabdomiolize), soluții cu concentrație crescută de magneziu (la pacienții hiperalimentați parenteral), soluții cu concentrație crescută de clor (la bolnavii cu aspirație nazogastrică prelungită și alcaloză metabolică secundară), adăugarea de dextroză în soluția de dializă (ca aport nutritiv la pacienții hipercatabolici). La pacienții cu hipotensiune arterială se poate crește concentrația sodiului în dializat. La cei cu instabilitatea hemodinamică se preferă dializa cu bicarbonat celei cu acetat sau - dacă este disponibilă - una din tehnicile de epurare extrarenală continuă (hemodiafiltrare continuă arteriovenoasă sau venovenoză).

DIALIZA PERITONEALĂ

Ca și hemodializa, dializa peritoneală realizează reechilibrarea hidro-electrolitică și acidobazică a uremicului, fără a suplini funcțiile endocrine și metabolice ale rinichiului. De obicei este utilizată în terapia bolnavilor cu insuficiență renală cronică în stadiul uremic dar poate fi și o alternativă a hemodializei în unele cazuri de insuficiență renală acută. În cavitatea peritoneală se introduce periodic (de obicei de 4 ori pe zi în dializa peritoneală continuă ambulatorie) a soluției ce conține electroliți și diferite concentrații de glucoză (soluția de dializă); se creează astfel o ascită artificială care este reînnoită, de obicei, de 4 ori pe zi în varianta continuă ambulatorie a dializei peritoneale (tehnica cea mai folosită). Schimburile au loc la nivelul membranei peritoneale - membrană care are o suprafață de 1,7-2 m² - între sângele din interstițiul peritoneului și soluția de dializă.

Dializa peritoneală este o metodă mai "fiziologică" decât hemodializa, schimburile între sângele din peritoneu și soluția de dializă fiind lente, dar continue; ea nu realizează modificările bruște de osmolaritate și volemie pe care le realizează inevitabil hemodializa. Este o dializă cu clearance scăzut: bolnavii corect dializați se mențin la valori ale retenției azotate echivalente cu cele ale unui pacient cu insuficiență renală cronică cu clearance de creatinină de 10-15 ml/min.

1. PRINCIPIILE DIALIZEI PERITONEALE

Peritoneul acționează ca o membrană semipermeabilă imperfectă: este permeabilă pentru apă și substanțe cu greutate moleculară mică și puțin permeabilă pentru solviți cu moleculă mai mare, impermeabilă pentru elementele figurate ale sângelui.

Epurarea toxinelor uremice are loc prin difuziune și convecție pentru substanțele cu greutate moleculară mică și electroliți și prin pinocitoză pentru moleculele voluminoase (proteinele).

Difuziunea este procesul prin care solviții traversează membrana peritoneală în funcție de gradientele lor de concentrație: dinspre sânge în soluția de dializă (uree, creatinină, toxine uremice circulante etc.) sau în sens invers (anioni tampon). Procesul se oprește în momentul echilibrului dintre concentrația solvitului în sânge și soluția de dializă; curbele de echilibare între plasmă și lichidul peritoneal arată că ureea este în echilibru după 4 ore de stază, ca și potasiul.

Rata transferului prin difuziune a solviților depinde de permeabilitatea membranei peritoneale pentru solvitul respectiv, aria suprafeței de schimb (pacienții cu afecțiuni sau rezecții peritoneale vor avea o suprafață scăzută de schimb) și de gradientul de concentrație al solviților. Permeabilitatea membranei peritoneale pentru un anumit solvit depinde de greutatea sa moleculară, sarcina electrică și configurația moleculară; este bună pentru

moleculele mici, intermediară pentru moleculele mijlocii, substanțele cu greutate moleculară mare fiind transferate prin pinocitoză sau transport vezicular.

Convecția este procesul prin care solviții traversează peritoneul în cadrul procesului de transport al apei. Rata convecției depinde de permeabilitatea membranei peritoneale pentru solviți și apă și se exprimă printr-un coeficient de selecție ("*sieving coefficient*"), care reprezintă raportul dintre concentrația solviților din ultrafiltrat și cea din plasmă. Este o caracteristică a diversilor solviți; este cuprinsă între 0 (selecție totală a solvitului = membrana este impermeabilă pentru solvit) și 1 (lipsa selecției membranare = solviții traversează liber membrana peritoneală).

Ultrafiltrarea - în cadrul dializei peritoneale - se realizează prin osmoză, agentul osmotic folosit fiind glucoza aflată în soluția de dializă în concentrații diferite (de exemplu 1,5 g/l, 2,5 g/l, 4,5 g/l); cu cât concentrația glucozei în soluția de dializă este mai mare cu atât gradientul osmotic este mai mare și se extrage o cantitate mai mare de apă din sângele uremicului în soluția de dializă. Ultrafiltrarea este influențată și de alți factori: grosimea peritoneului (scleroza peritoneului limitează amploarea ultrafiltrării), vasomotricitate, hidratarea membranei peritoneale și volumul de soluție infuzat în cavitatea peritoneală. Amputări ale suprafeței de schimb peritoneal prin intervenții iterative sau fenomene inflamatorii intraabdominale contribuie la pierderile de ultrafiltrare.

Transportul apei și solviților în dializa peritoneală este modificat de absorbția realizată de către limfaticile cavității peritoneale. Deoarece transportul transperitoneal din dializa peritoneală se face prin interstițiu, ultrafiltrarea observată s-ar datora depășirii capacității de reabsorbție a limfaticelor din interstițiu (principala cale de absorbție a lichidului intraperitoneal este reprezentată de limfaticile subdiafragmatice); volumul ultrafiltrat este reprezentat de diferența dintre transportul transcapilar net și absorbția limfatică.

2. CALEA DE ACCES ÎN DIALIZA PERITONEALĂ

Introducerea soluției de dializă în cavitatea peritoneală necesită implantarea unui cateter construit special pentru dializa peritoneală.

Există mai multe tipuri de catetere, atât pentru dializa cronică cât și pentru dializa la pacienți cu insuficiență renală acută. Cel mai folosit este *cateterul Tenckoff*; acesta are trei segmente: un segment extern (la care se adaptează un set de transfer), un traiect subcutanat și o porțiune intraabdominală - dreaptă sau curbată - dotată cu perforații ce permit trecerea fluidului de dializă; vârful cateterului trebuie să se mențină în porțiunea declivă a cavității peritoneale (fundul de sac Douglas).

Implantarea cateterului se face prin intervenție chirurgicală cu anestezie locală; antibioterapia profilactică preoperatorie este necesară și se

face cu gentamicină sau vancomicină. Tehnica chirurgicală cea mai folosită este cea clasică, a disecției. În prezent, se folosește din ce în ce mai frecvent introducerea cateterului prin chirurgie endoscopică.

Îngrijirea postoperatorie se execută timp de două săptămâni de la intervenția chirurgicală. Inițierea optimă a dializei se face după 10 zile de la implantare (pentru a asigura un timp suficient de cicatrizare și a minimaliza riscul scurgerilor de lichid peritoneal la locul de implantare). În acest interval vor fi practicate lavaje cu volume mici (500-1000 ml) de soluție de dializă la care se adaugă heparină (500 UI/l) până la clarificarea fluidului extras. Durerea abdominală provocată de primele schimburi de fluid este relativ frecventă, dispare cu timpul și nu are semnificație patologică.

Îngrijirea locului de ieșire se face zilnic prin: curățarea cu apă și săpun bactericid sau soluții iodate (pavidone-iodine), uscare după curățarea cu dezinfectant, pansament pentru imobilizare și protecție. Aspectul sănătos al locului de ieșire se caracterizează printr-o colorație normală a tegumentului, fără cruste, indurație, supurație sau durere.

Complicațiile legate de cateter pot fi mecanice sau infecțioase. Complicațiile mecanice pot fi: migrarea extremității cateterului din fundul de sac Douglas, obstrucția sa (cu drenaj inadecvat sau absent al fluidului), perforarea organelor interne intraoperator (vezică urinară, intestin) sau postoperator (intestin, splină), scurgeri ale lichidului peritoneal cu diverse localizări. Infecția cateterului se poate produce la locul de ieșire sau la nivelul tunelului subcutanat, ultima evoluând frecvent către peritonită.

Germeii cauzali cei mai frecvenți, identificați prin culturi de la locul de ieșire sunt stafilococul auriu, stafilococul epidermidis, bacilul piocianic. Tratamentul se începe - fără a se aștepta rezultatele antibiogrammei - cu antibiotice antistafilococice per os; ulterior antibioterapia se modifică în funcție de antibiogramă. Local sunt necesare măsuri suplimentare: curățire cu dezinfectante, comprese cu soluție salină hipertona, nitrat de argint, unguente cu antibiotice. Uneori sunt necesare intervenții chirurgicale minore: îndepărtarea manșonului extern, lavajul și curățirea tunelului subcutanat (excizia țesutului de granulație). Nereușita acestor metode de tratament impune extragerea cateterului.

3. INDICAȚIILE ȘI CONTRAINDICAȚIILE DIALIZEI PERITONEALE

Alegerea metodei de epurare extrenală - hemodializă sau dializă peritoneală - aparține pacientului, după ce acestuia i se vor fi prezentat avantajele și dezavantajele fiecărui tip de tratament. Hemodializa era în trecut metoda cea mai folosită. Tot mai mulți pacienți optează în prezent pentru dializă peritoneală datorită avantajelor sale, în special independența relativă de spital; în lipsa complicațiilor dializații peritoneale sunt dispensarizați lunar, în timp ce hemodializații vin în centrul de dializă de 3 ori pe săptămână. Clinicianul trebuie să hotărască dacă există contraindicații absolute pentru

una din metode și/sau dacă pentru pacient este preferabilă sau posibilă una din metode (tabelul V - Indicațiile dializei peritoneale comparativ cu hemodializa).

În România, în anul 1995, doar 3% din pacienții care beneficiau de una din metodele de epurare extrarenală efectuau dializă peritoneală; în anul 1999, procentul a crescut la 12%. Procentele sunt comparabile cu cele din Europa; în anul 1999, conform registrului EDTA (European Dialysis and Transplant Association), 11% din pacienți erau dializați peritoneal, 56% beneficiau de hemodializă, restul fiind transplantați. În SUA, din cei 300.000 pacienți aflați în program de epurare extrarenală, 14% sunt dializați peritoneal. În țările din America Centrală și America de Sud precum și în multe țări din Orientul Mijlociu, peste 60% din uremici sunt tratați prin dializă peritoneală. În România, creșterea în intervalul 1995-1999 este nu numai procentuală dar și în cifre absolute: 39 pacienți erau dializați peritoneal în 1995 și 416 în 1999, datorită creșterii accesibilității dializei peritoneale.

Orientarea către dializă peritoneală este de dorit la anumite categorii de pacienți, fie datorită dificultăților de tehnică, fie datorită riscurilor majore ale hemodializei sau disconfortului acestei metode. Diabeticii sunt primii candidați pentru dializă peritoneală datorită dificultăților de obținere a unui abord vascular și datorită riscului de hemoragie intraoculară prin jocurile hemodinamice și heparinizarea din cursul hemodializei. Dializa peritoneală este preferată hemodializei și la copii care necesită independență de spital pentru desfășurarea procesului educațional și la vârstnici care se deplasează cu dificultate. Bolnavii cu patologie cardiovasculară severă suportă cu dificultate modificările hemodinamice bruște din cursul ședințelor de hemodializă și li se recomandă frecvent dializa peritoneală ca metodă preferențială. Alți pacienți cu indicație de dializă peritoneală sunt:

- pacienți infectați cu virusuri hepatitice sau HIV, care reprezintă în hemodializă un risc major pentru personal și pentru ceilalți pacienți;
- bolnavi cu domiciliul situat la distanță mare de un centru de dializă;
- bolnavi cu perspective apropiate de transplant renal.

Într-o serie de afecțiuni extrarenale asociate, indicațiile dializei peritoneale sunt discutabile; ca de ex. la pacienți cu hernie hiatală (creșterea presiunii intraabdominale accentuează refluxul gastroesofagian), la cei cu hipertrigliceridemie severă, sau pacienți cu stomă abdominală etc.

TABELUL V

Indicațiile dializei peritoneale comparativ cu hemodializa

<i>Absolute</i>	<i>Curente</i>	<i>Relative</i>
- imposibilitatea accesului vascular	- diabet zaharat	- intervenții chirurgicale multiple
- menținerea funcției reziduale renale	- boala cardiovasculară	abdominale
- insuficiență cardiacă refractară	- infecție HIV	- obezitate
- vârsta 0-5 ani	- tulburări hemoragipare	- boală polichistică renală sau hepatorenală

TABELUL V (continuare)

- preferința pacientului	- anemie severă	- hernie recurentă - diverticulită
- necesitatea de autonomie	- hemosideroză	
- centru de hemodializă la distanță mare	- boală vasculară periferică	

TABELUL VI

Contraindicațiile absolute ale dializei peritoneale

- boală inflamatorie intestinală severă
- abces abdominal
- fibroză sau rezecție peritoneală > 50%
- transport peritoneal redus
- diverticulită activă
- sindrom depresiv sau psihotic activ
- intelect redus

Avantajele dializei peritoneale sunt multiple. Menține parametrii bioumorali (uree, creatinină, electroliți) la valori constante și evită variațiile bruște hemodinamice și hidroelectrolitice ale hemodializei. Deteriorarea funcției renale este mai lentă la dializații peritoneale comparativ cu hemodializa (lipsesc jocurile hemodinamice cu efect negativ pe vascularizația glomerulară). Se realizează un mai bun control al anemiei (lipsesc pierderile sanguine la nivelul dializorului și circuitului extracorporeal, lipsesc sângerările oculte datorate heparinizării); terapia cu eritropoietină se poate face subcutanat în două prize pe săptămână. Amiloidoza de dializă se consumă cu incidență și amplitudine reduse față de hemodializă datorită unei mai bune epurări a β_2 microglobulinei. Pacientul are libertate de mișcare, lucru important pentru pacienții inserați în viața socială și profesională. Statusul nutrițional al dializaților peritoneali este mai bun decât la hemodializați. Durata de funcționare a membranei peritoneale este în medie de 4-5 ani, după care apare scleroza; după această perioadă, trebuie luată în considerare trecerea pe hemodializă sau efectuarea transplantului renal.

4. COMPOZIȚIA SOLUȚIEI DE DIALIZĂ

Soluțiile pentru dializă peritoneală sunt soluții apoase sterile ce conțin electroliți, substanțe tampon și glucoză (tabelul VII). Majoritatea producătorilor fabrică minim 3 variante de soluții ce conțin concentrații standard de glucoză care se folosesc în funcție de nivelul de ultrafiltrare dorit. Ca și pentru hemodializă, și pentru dializă peritoneală se pot face modificări ale concentrației electroliților din soluția de dializă: soluții cu potasiu mai mic sau deloc, cu calciu mai mare sau mai mic etc., în funcție de constantele biologice ale pacientului.

TABELUL VII

Compoziția soluției de dializă peritoneală

	mmoli/l	g/dl
Glucoză		1,5 - 2,5 - 4,25
K	0 - 2	
Na	132 - 134	
Ca	1,25 - 1,75	
Mg	0,25 - 0,75	
Cl	95 - 106	
Lactat	35 - 40	

5. TIPURI DE TEHNICI DE DIALIZĂ PERITONEALĂ;
STABILIREA "DOZEI" DE DIALIZĂ

Prescripția completă pentru metoda de dializă peritoneală trebuie să hotărască:

- Modalitatea schimburilor: intermitentă (tratament periodic) sau continuă (24h/zi, 7 zile/săptămână);
- Metoda de dializă: manuală (efectuată de către pacient) sau automată (efectuată cu ajutorul unei mașini de dializă);
- Volumul schimburilor;
- Compoziția soluțiilor.

Stabilirea metodei optime de tratament se face în funcție de calitățile membranei peritoneale a pacientului (capacitate de difuziune, de ultrafiltrare etc) apreciată cu ajutorul unor teste speciale. Cel mai utilizat în practică este testul echilibrării peritoneale (TEP).

Modalitatea schimburilor, intermitentă sau continuă, se alege în raport de funcția reziduală renală, rezultatele TEP și de accesibilitatea uneia sau alteia dintre metode. Dializa peritoneală în *regim intermitent* este indicată pacienților cu funcție renală reziduală și/sau capacitate bună de transport peritoneal. Se poate realiza diurn sau nocturn, manual sau cu ajutorul unei mașini. Dializă peritoneală în regim continuu este cea mai uzitată metodă în practica curentă și cunoaște două variante:

- dializa peritoneală continuă ambulatorie (CAPD = continuous ambulatory peritoneal dialysis) implică trei schimburi manuale în cursul zilei și unul noaptea și este utilizată ca metodă de dializă la pacienții cu rată medie de echilibrare peritoneală (majoritatea pacienților)
- dializa peritoneală continuă ciclică constă în schimburi în cursul nopții, cu ajutorul unei mașini; este preferată la copii, bătrâni și adulți cu funcție reziduală renală mică.

Metoda de dializă poate fi manuală sau automată. *Dializa peritoneală continuă ambulatorie (CAPD)* constă în infuzarea manuală, sub influen-

ența gravitației, a lichidului de dializă în cavitatea peritoneală și drenajul gravitațional al acestuia după perioade de timp variabile. La începutul unei ședințe (care durează în medie 35-40 minute) pacientul conectează sistemul de transfer atașat permanent la cateter la un conector legat simultan de două pungi: una goală în care se va elimina fluidul existent în abdomen și una plină, al cărei conținut va fi introdus în cavitatea abdominală. După conectare, lichidul din cavitatea peritoneală (lăsat de la ședința precedentă) este evacuat; după evacuarea completă, se spală circuitul apoi se introduce soluție nouă de dializă. În medie se fac 4 schimburi pe zi a câte 2 litri/schimb dar, în funcție de calitățile membranei peritoneale (apreciate prin TEP) se pot face modificări ale frecvenței și volumului schimburilor.

În cazul dializei automate, schimburile se realizează cu ajutorul unor mașini (cyclers) ce funcționează pe principiul de pompă.

Volumul schimburilor și frecvența lor sunt individualizate pentru fiecare pacient. Regimul standard pentru CAPD utilizează 4 schimburi/zi a 2 l fiecare. Factorii luați în calcul la prescrierea volumelor și frecvenței dializei peritoneale sunt: caracteristicile pacientului (greutate, înălțime, suprafața corporală); dieta; funcția renală reziduală; caracteristicile membranei peritoneale apreciate prin TEP; clearance-ul ureei și creatininei.

Compoziția soluțiilor va fi stabilită în funcție de câștigul ponderal și parametrii biochimici. Creșterea în greutate prin retenție hidrosalină va necesita folosirea de soluții hipertone pentru a obține o ultrafiltrare mai mare. Concentrația electroliților poate fi modificată, de asemenea, dacă este necesar.

Aprecierea eficacității dializei peritoneale se face prin mai mulți parametri: creatinina serică mai mică de 12-15 mg/dl; valori normale ale electroliților serici (calciu, magneziu, fosfați, bicarbonat etc.); albuminemie normală (indicator al stării de nutriție); clearance-ul fracționat al ureei în funcție de volumul său de distribuție - Kt/V (în care K = clearance-ul ureei la nivelul membranei peritoneale, t = durata tratamentului și V = volumul de distribuție al ureei) - optim între 1,9-2,3; clearance-ul de creatinină; menținerea greutății uscate.

6. EFECTE NEDORITE ALE TERAPIEI PRIN DIALIZĂ PERITONEALĂ

Bioincompatibilitatea soluțiilor pentru dializa peritoneală este rar înregistrată și necesită trecerea pacientului pe hemodializă.

Mai frecvent se observă efectele volumului soluției infuzate în cavitatea peritoneală. Creșterea presiunii intraabdominale mărește riscul herniilor, disfuncțiilor cardio-pulmonare, hemoroizilor, scurgerilor de dializat. Se poate produce alterarea funcțiilor respiratorii - reducerea capacității reziduale, mai rar a capacității vitale. Introducerea unei cantități de fluid în cavitatea abdomi-

nală poate avea și consecințe hemodinamice: scăderea capacității de umplere diastolică, hipertrofia concentrică a ventriculului stâng. Este afectată, de asemenea, fiziologia naturală a peritoneului (a secreției de surfactant) și fluxul fiziologic al fluidului peritoneal.

Sunt descrise o serie de consecințe metabolice: pierderi proteice (între 5-12 g/24 h) datorate permeabilității crescute a peritoneului; pierderi de aminoacizi (circa 2 g/zi); diabet insulino-dependent (prin supraîncărcarea cu glucoză); hipertrigliceridemie; pierderi de vitamine - B₁, B₆, acid folic, vitaminele C și D.

7. COMPLICAȚIILE DIALIZEI PERITONEALE (tabelul VIII)

TABELUL VIII

Complicațiile dializei peritoneale

- Peritonite
- Complicații cardiovasculare
- Dializă ineficientă
- Insuficiență de membrană
- Malnutriție
- Obezitate
- Sleep-apneea
- Stări hiperosmolare
- Boală polichistică renală dobândită
- Amiloidoză
- Lombalgii cronice

Peritonitele sunt cele mai frecvente și grave complicații ale dializei peritoneale. Reprezintă principala cauză de spitalizări repetate și de trecere pe hemodializă. În S.U.A., incidența peritonitelor este în medie de 1 episod la 2 ani. Peritonitele determină - prin inflamația membranei peritoneale - creșterea pierderilor de proteine și aminoacizi în fluidul de dializă, scăderea capacității de ultrafiltrare; recăderile sau reinfecțiile frecvente duc la sclerozarea peritoneului și dializă ineficientă, impunându-se trecerea pe hemodializă.

În *etiopatogenia* peritonitelor (tabelul IX) sunt implicați cel mai frecvent, germeni gram pozitivi (stafilococi, cel mai adesea) cu punct de plecare cutanat sau germeni gram negativi cu punct de plecare intestinal (infecții transluminale). Mai rar sunt implicați anaerobi, fungi sau bacilul Koch ajunși la nivel peritoneal pe cale hematogenă sau ascendentă (de la nivel genital la femei). Peritonitele sunt de obicei monomicrobiene; evidențierea unei peritonite polimicrobiene obligă la căutarea unei perforații intestinale drept cauză.

TABELUL IX

Etiopatogenia peritonitelor

<i>Calea de pătrundere</i>	<i>Microorganism</i>	<i>Frecvență (%)</i>
Transluminală	Staphilococcus epidermidis Acinetobacter	30-40%
Periluminală	Staphilococcus epidermidis Staphilococcus aureus Pseudomonas Fungi (Candida, Fusarium)	20-30%
Transluminală	Germeți gram negativi Anaerobi (Bacterioides fragilis)	25-30%
Hematogenă	Streptococi B. Koch	5-10%
Ascendentă	Fungi Anaerobi Lactobacili	2-5%

Diagnosticul pozitiv al peritonitelor cuprinde semne și simptome de inflamație peritoneală: durere abdominală difuză, sensibilitate la decompresie, febră; mai rar apar anorexia, greața, dificultățile de drenaj. Lichidul evacuat din cavitatea peritoneală este turbure, cu peste 100 celule/mm³, din care peste 50% neutrofile. Această ultimă condiție exclude alte cauze ale tulburării dializantului (eozinofilie; contaminare cu sânge, fibrină, limfă; inflamații intestinale). Celularitatea normală a lichidului peritoneal este situată sub limita de 50 de celule/mm³, majoritatea fiind macrofage și monocite. Pentru precizarea completă a diagnosticului este necesară identificarea germelor prin colorații Gram sau culturi din lichidul peritoneal.

Diagnosticul diferențial se face cu alte cauze de tulburare a lichidului peritoneal. Eozinofilia peritoneală este asimptomatică și are etiologie probabilergică și culturile sunt negative; se remite spontan sau după administrare de hemisuccinat de hidrocortizon intraperitoneal, în câteva zile. Prezența de sânge sau fibrină în lichidul peritoneal sau contaminarea limfatică pot preta la confuzie cu peritonita; examenul citologic este definitiv pentru diagnostic. Lichidul peritoneal poate fi turbid/turbure - fără a fi infectat - în toate cazurile de inflamații intestinale (colecistite, pancreatite, apendicite, salpingite) sau în diareea severă.

Tratamentul peritonitelor impune, în primul rând, creșterea frecvenței schimburilor pentru a reduce timpul de staționare a lichidului în peritoneu. Este necesară prelevarea imediată a probei de lichid, cu sau fără exsudat de la nivelul locului de ieșire și efectuarea de culturi, antibiogramă, colorații Gram. Până la obținerea rezultatelor se începe tratamentul cu un antibiotic sau cu asocieri de antibiotice cu spectru cât mai larg. După aflarea rezultatelor (la 24 - 48 de ore din momentul 0 al diagnosticului de peritonită), tratamentul se va modifica în funcție de germenele izolat (tabelul X).

Antibioterapia va dura încă 5-7 zile după ce fluidul peritoneal a devenit clar sau după obținerea primei culturi negative; în infecții grave se poate ajunge la 21, chiar 28 de zile de tratament. În cazurile severe, antibioterapia intraperitoneală se poate asocia tratamentului sistemic: de exemplu în infecțiile cu stafilococ auriu se adaugă rifampicină; în peritonitele cu piocianic, ticarcilină sau piperacilină parenteral. Lipsa de răspuns la tratament sau recăderea după 2 săptămâni de la încetarea antibioterapiei reprezintă indicații de îndepărtare a cateterului. După extragerea cateterului infectat se recomandă o perioadă de 2-3 săptămâni de pauză până la implantarea unui nou cateter peritoneal, timp în care pacientul va fi hemodializat pe cateter venos central.

TABELUL X

Terapia antimicrobiană în peritonite

Microorganism	Medicație
Bacterii gram pozitive	Cefalosporine gen. a 3-a IP* sau vancomicină IP
Bacterii gram negative	Aminoglicozidă singură sau asociată cu cefalosporine gen. a 3-a IP
Floră mixtă (perforație intestinală în observație)	Cefalosporine gen. a 3-a IP sau Vancomicină (sau ampicilină) + aminoglicozide+ metronidazol (sau clindamicină)
Nu se evidențiază germeni la colorația Gram	Cefalosporine gen. a 3-a IP sau Vancomicină + aminoglicozide
Fungi	Amfotericină i.v. sau IP sau fluconazol IP

*IP = intraperitoneal

Profilaxia peritonitelor. Cea mai importantă metodă de prevenție este respectarea întocmai a tehnicii corecte de dializă: mediu igienic, dezinfectarea suprafețelor înainte fiecărui schimb, respectarea procedurii de schimb și îngrijirea corectă a locului de ieșire al cateterului. Nu se practică antibioterapie profilactică decât în câteva situații: înainte inserției cateterului (vancomicina 500 mg i.v.); după intervenții stomatologice (penicilină); după colonoscopie (orice antibiotic cu spectru pe germeni gramnegativi); la purtătorii nazali de stafilococ (rifampicină oral).

Complicațiile cardiovasculare reprezintă cauza principală de deces la dializați. Deși se obține o mai bună stabilitate hemodinamică și un mai bun control al HTA, hipertrigliceridemia și hipercolesterolemia frecvente la dializații peritoneal accentuează progresia aterosclerozei sistemice. IVS apare la hipertensivi sau la pacienți cu ultrafiltrare insuficientă. Pot apărea sincopă reflexe la primele infuzii de soluție de dializă ce pot fi prevenite prin administrarea de antimuscarinice. Pierderile cronice de sodiu în dializat asociate cu restricție inadecvată de sare în dietă pot duce la hipotensiune cronică, în special la diabeticii cu neuropatie autonomă.

Insuficiența de membrană se manifestă prin semne care atestă pierderea capacității de ultrafiltrare (semne de încărcare lichidiană) și semne

de dializă insuficientă. Printre cauze se enumeră: peritonite repetate cu sclerozare a membranei, aderențe peritoneale, absorbția limfatică excesivă. TEP reprezintă principala metodă de diagnosticare. Insuficiența de membrană obligă la transferul pacientului pe hemodializă.

Dializa ineficientă poate fi datorată deteriorării funcției renale restante, fără ajustarea compensatorie a regimului de dializă, nerespectării numărului și tehnicii schimburilor sau alterării capacității de transport peritoneal. Imposibilitatea rezolvării acestor probleme impune transferul pacientului pe hemodializă.

8. NUTRIȚIA PACIENȚILOR DIALIZAȚI PERITONEAL

La inițierea dializei, majoritatea pacienților au un grad variabil de malnutriție proteincalorică. Dieta dializaților peritoneal trebuie să țină seama de faptul că, prin dializat, se pierd proteine și aminoacizi; circa 5-15 g aminoacizi se pierd zilnic (pierderi aproximativ egale cu cele prin hemodializă). Pierderile de proteine sunt constante și independente de protocolul dializei; în timpul episoadelor de peritonită pierderile de proteine se accentuează considerabil. Absorbția glucozei din dializat și distensia peretelui abdominal poate produce anorexie; de aceea se recomandă evitarea schimburilor înaintea meselor și, dacă anorexia persistă, mesele să fie servite numai după drenarea dializatului din cavitatea abdominală.

Ca și pentru hemodializă, este obligatoriu să se precizeze *necesarul nutrițional* al dializaților peritoneal

- aport energetic: 35-45 kcal/kg/zi (inclusiv calorile rezultate din glucoza absorbită, variabilă de la individ la individ și putând reprezenta între 15-30% din aportul total energetic). Absorbția continuă de glucoză din dializat poate duce la obezitate, hipertrigliceridemie; la acești pacienți se pot folosi ca agenți osmotici, în loc de glucoză, aminoacizi;

- aport proteic de 1,2 g/kg/zi din care aproximativ 50% de înaltă valoare biologică;

- 35% din calorii sunt furnizate de hidrocarbonate; restul de energie nonproteică este dată de lipide cu raportul acizi grași polinesaturați / acizi grași saturați peste 1,5;

- aportul de calciu și fosfați (vezi subcapitolul "Osteodistrofia renală");

- potasiu: 60-80 mmol/zi;

- vitaminele hidrosolubile trebuie suplimentate pentru a compensa pierderile prin soluția de dializă; suplimentarea cu vitamine liposolubile nu este necesară cu excepția vitaminei D (vezi capitolul "Osteodistrofia renală"); administrarea de vitamină A este contraindicată datorită riscului de toxicitate.

Controlul dietei și depistarea semnelor de malnutriție se fac în maniera descrisă în capitolul "Hemodializa".

9. DIALIZA PERITONEALĂ LA DIABETICI

Reprezintă metoda de supleere renală de elecție datorită avantajelor pe care le prezintă în comparație cu alte tehnici:

- posibilitatea de a administra insulina intraperitoneal;
- control eficient al valorilor presiunii arteriale;
- menținerea unei balanțe hidroelectrolitice echilibrate;
- abordul peritoneal ușor de realizat - comparativ cu accesul vascular dificil la acești bolnavi;
- avantaje socio-economice - mobilitatea bolnavilor și independența lor față de centrul de dializă.

La diabetici, dializa peritoneală are câteva avantaje majore în comparație cu hemodializa: permite stabilizarea sau chiar regresia complicațiilor oculare (prin stabilizarea valorilor TA), precum și păstrarea pentru un timp mai lung a funcției renale reziduale (evitarea variațiilor presionale mari la nivelul capilarelor glomerulare, precum și a interacțiunii dintre sânge și membrana de dializă - din care rezultă eliberare de citokine nefrotoxice).

BIBLIOGRAFIE SELECTIVĂ

- ALPERT M., HUNTING J., Twardowski Z. et al - CAPD and the heart. *Peritoneal Dialysis International*, 1991, 15, 6-11.
- ARIEF A. - Dialysis disequilibrium syndrome: current concepts on pathogenesis and prevention. *Kidney International*, 1994, 45, 629-635.
- BRENNER B. M., RECTOR F. C. JR - *The Kidney*, W. B. Saunders, Philadelphia, 1996.
- CIOCĂLTEU A. - Heparinoterapia, Edit. Infomedica, București, 1999.
- CIOCĂLTEU A. - Insuficiența renală cronică, Edit. ICTCM, București, 1994.
- CIOCĂLTEU A. - Nefrologie, Ed. Infomedica, București, 1997.
- DAVISON A. M., CAMERON J. S., GRUNFELD J. P., KERR D. N. S., RITZ E., WIN-EARLS C. G. - *Oxford Textbook of Clinical Nephrology*, second edition, vol. 3, Oxford University Press, 1998.
- FLANNAGAN M. F., HOCHSTETTER L. A., LANGHOLD D., LIM V. - CAPD catheter infections; diagnosis and treatment. *Peritoneal Dialysis International*, 1994, 14, 248-254.
- HARALDSSON B., BROMS E., JOHANSSON A. C. - How to evaluate and optimize peritoneal dialysis treatment, *Nephrology Dialysis Transplantation*, 1998, vol. 13, supplement 6, 112-117.
- HARTY J., GOKAL R. - Nutritional status in peritoneal dialysis. *Journal of Renal Nutrition*, (1995a), 5, p. 2-10.
- JACOBS C., KJELLSTRAND C. M., KOCH K. M. - Replacement of renal function by dialysis, Kluwer Academic Publisher, ed. 4, 1995.
- JACOBSON H. R., STRIKER G. E., KLAHR S. - *The Principles and Practice of Nephrology*, Mosby Year Book, 1995.
- KEANE W. F. - CAPD peritonitis treatment recommendations 1993 update. *Peritoneal Dialysis International*, 1993, 13, 247-256.
- MASSRY S., GLASSOCK R. - *Textbook of Nephrology*, Williams & Wilkins, Baltimore, 1995.

- MASSRY S. G., SELLERS A. L. - Clinical Aspects of Uremia and Dialysis, Williams & Wilkins, Baltimore, 1996.
- MITCH W. E., KLAHR S. - Nutrition and the Kidney, Churchill Livingstone Inc, New York, 1993.
- RITZ E., KOCH M. - Morbidity and mortality due to hypertension in patients with renal-failure. *Am. J. Kidney Dis.*, 1993 21.
- ROMOȘAN I. - Rinichiul - ghid de diagnostic și terapeutic, Edit. Medicală, București, 1999.
- SAKI M., MASSRY W. - Therapy of Renal Diseases, Kluwer Academic Publishers, 1997.
- SCHRIER R. W. - Manual of Nephrology, fifth edition, Lippincott, Williams & Wilkins, 2000.
- TISHER C. CRAIG, WILCOX S. CHRISTOPHER - Nephrology & Hypertension, fourth edition, Lippincott, Williams & Wilkins, 1999.

CAPITOLUL XX

TRANSPLANTUL RENAL

Prof. Dr. I. SINESCU, Dr. DORINA TICU

Introducere. Probleme generale.....	664	Contraindicații absolute.....	678
Indicațiile și contraindicațiile transplan- tului renal	665	Contraindicații relative.....	678
Evaluarea pretransplant a receptorilor.	665	Examenle de laborator obli- gatorii	679
Evaluarea stărilor co-morbide cu impact asupra rezultatelor trans- plantării.....	665	Evaluarea imunologică a donato- rilor.....	679
Bolile cardiovasculare	665	Antigenele de grup sanguin	680
Diabetul zaharat	666	Tipizarea HLA	680
Infecțiile	667	Determinarea anticorpilor ci- totoxici	681
Tuberculoza	669	Reacția de cross-match	681
Neoplaziile	669	Probleme generale ale imunosupre- siei de transplant renal	682
Evaluarea pulmonară	670	Inducția	682
Evaluarea gastrointestinală	670	Anticorpilor antilimfocitari...	683
Bolile genitourinare	670	Anticorpilor policlonali.....	683
Evaluarea bolilor renale cu potențial de recurență pe rinichiul transplantat	670	OKT3	684
Recurența pe grefa renală a bolilor sistemice	672	Generații noi de anticorpi monoclonali	685
Nefropatia lupică	672	Terapia de menținere	685
Purpura Henoch-Schönlein.	673	Corticosteroizii.....	685
Amiloidoza.....	673	Ciclosporina A	686
Sindromul hemolitic uremic	673	Tacrolimusul	687
Vasculitele ANCA pozitive	673	Azathioprina	687
Recurența bolilor metabolice	674	Mycophenolat mofetil	688
Nefropatia diabetică.....	674	Sirolimusul	688
Hiperoxaluria primară de tip I.....	674	Disfuncția grefei renale: diagnostic și tratament.....	690
Cistinoza.....	674	Funcționarea întârziată a grefei	690
Evaluarea pretransplant a donatorilor..	675	Alte cauze de disfuncție a gre- fei în prima săptămână post- transplant	692
Donatorii vii	675	Reacțiile de rejet	692
Evaluarea donatorului viu	675	Cauze nonimunologice.....	692
Contraindicațiile donării	676	Complicațiile din perioada pre- coce posttransplant	693
Donatorii vii înrudiți emoțional....	677		
Evaluarea donatorului cadavru.....	677		

Rejetul acut	693	Complicațiile medicale ale transplan-	
Complicațiile chirurgicale ...	696	tului renal	707
Disfuncția tardivă a grefei	697	Bolile cardiovasculare.....	707
Rejetul cronic.....	697	Boală ischemică corona-	
Complicațiile infecțioase ale trans-		riană.....	707
plantului renal	699	Boala cerebrovasculară.....	708
Factorii determinanți ai infec-		HTA	708
țiilor la bolnavii transplantăți	700	Hiperlipidemia	708
Expunerea epidemiologică	700	Diabetul zaharat posttransplan-	
Statusul imunosupresiv.....	700	tare	709
Infecțiile din prima lună		Bolile maligne	709
posttransplant.....	701	Neoplaziile cutanate	710
Infecțiile din lunile 1-6		Bolile limfoproliferative	
posttransplant.....	701	posttransplant.....	710
Infecțiile după 6 luni de		Sarcomul Kaposi.....	710
la transplant	702	Afecțiunile hepatice	711
Evaluarea statusului infecțios		Complicațiile gastrointestinale	712
înaintea transplantării.....	702	Eritroctoza posttransplant	713
Tuberculoza.....	703	Complicațiile osoase.....	713
Hepatitele	703	Alte complicații	714
SIDA	704	Urmărirea pacientului cu transplant	
Infecția cu virus citome-		renal	714
galic.....	704	Bibliografie selectivă	717
Infecția cu virus Ebstein-			
Barr.....	706		

INTRODUCERE. PROBLEME GENERALE

Transplantul renal este cea mai eficientă și completă metodă de substituție a funcției renale la pacienții cu insuficiență renală cronică avansată. Spre deosebire de toate metodele de dializă care realizează o substituție parțială a funcției excretorii, transplantul renal asigură, totodată, și funcțiile endocrino-metabolice ale rinichiului. De asemenea, transplantarea renală îmbunătățește mult calitatea vieții pacienților, permițându-le acestora o mai bună integrare socială și profesională.

Preocupări în ce privește transplantarea renală au existat de la începuturile secolului XX, dar primele rezultate favorabile au fost obținute în anii '60 când a început utilizarea medicației imunosupresive pentru prevenirea reacțiilor de rejet. În deceniile următoare, introducerea testelor imunologice (cross-match, tipizare HLA), precum și descoperirea a noi medicamente imunosupresive, au dus la extinderea activității de transplant și la obținerea unor rezultate superioare.

Având în vedere că rinichiul este un organ pereche, supradimensionat funcțional, transplantarea se poate realiza nu numai de la donatori cadavru, dar și de la donatori vii. De asemenea, metodele de substituție pot păstra în viață pacienții uremici până la găsirea unui organ compatibil, din aceste motive, transplantul renal devenind cel mai frecvent dintre trans-

planturile de organe. Astfel, în 1996, s-au efectuat în Europa 11 333 transplanturi renale, iar în S.U.A. 12 238, reprezentând 30,4 și, respectiv, 44,9 transplanturi renale/mil. de locuitori.

INDICAȚIILE ȘI CONTRAINDICAȚIILE TRANSPLANTULUI RENAL

Transplantul renal este indicat tuturor pacienților cu insuficiență renală cronică în stadiul terminal, care nu au contraindicații majore. American Society of Transplant Physicians consideră următoarele situații drept contraindicații absolute pentru transplant:

- 1) speranța de viață < 1 an;
- 2) neoplasme recente sau netratabile;
- 3) infecții acute sau cronice netratabile;
- 4) infecția HIV sau SIDA;
- 5) probleme psiho-sociale: boli psihice majore necontrolate, toxicomania, noncompliance etc.;
- 6) *mismatch* în sistemul ABO;
- 7) *cross-match* pozitiv între limfocitele donatorului și serul primitorului.

Acest capitol își propune abordarea principalelor aspecte nefrologice ale transplantării renale: evaluarea donatorilor și receptorilor în vederea transplantării, medicația imunosupresivă și complicațiile transplantului renal.

EVALUAREA PRETRANSPLANT A RECEPTORILOR

Obținerea unor rezultate cât mai bune, atât pe termen scurt cât și pe termen lung, este condiționată de o cât mai bună selecție a donatorilor și receptorilor de greafă renală. Evaluarea pretransplant își propune identificarea factorilor medicali, chirurgicali și psiho-sociali, care pot influența supraviețuirea pe termen lung a pacientului și a grefei.

EVALUAREA STĂRILOR CO-MORBIDE CU IMPACT ASUPRA REZULTATELOR TRANSPLANTĂRII

Bolile cardio-vasculare. Bolile cardio-vasculare reprezintă principala cauză de morbiditate și mortalitate posttransplant. Boala coronariană și ateroscleroza la pacienții uremici au o prevalență de 10-20 de ori mai mare decât în populația generală și în mare măsură sunt subdiagnosticate. Factorii de risc care contribuie la incidența crescută a bolilor cardio-vasculare la pacienții uremici sunt: vârsta, HTA, dislipidemia, diabetul zaharat, sedentarismul. Astfel, subgrupul de pacienți cu cel mai mare risc de com-

plicații cardio-vasculare postoperatorii sunt persoanele cu vârsta >50 ani, diabeticii și cei cu istoric de crize anginoase sau infarct miocardic.

Evaluarea pretransplant constă în efectuarea unei anamneze amănunțite și a unui examen fizic complet. Vor fi luați în considerare factorii de risc cardio-vasculari acceptați în populația generală: istoric familial de boli cardio-vasculare la vârsta tânără, fumatul, HDL scăzut (<40 mg%), LDL crescut (>160 mg%), HTA.

Electrocardiograma (ECG) este obligatorie, asociată sau nu cu test de efort. Testul de efort are valoare limitată la acești bolnavi din cauza alterării capacității de efort în contextul statusului uremic.

Ecografia cardiacă este necesară pentru diagnosticul valvulopatiilor, cardiomiopatiei, a bolilor pericardice, precum și a tulburărilor de kinetică miocardică postinfarct.

Scintigrama miocardică cu Thallium, simplă sau de stres (efort sau dipiridamol) este utilă în aprecierea zonelor ischemice, dar nu există un consens în ce privește indicațiile ei în evaluarea pretransplant.

Pacienții apreciați ca având risc cardio-vascular crescut necesită angiografie coronariană pentru determinarea extinderii leziunilor ischemice și stabilirea oportunității de revascularizare. Nu s-a stabilit un consens în ce privește momentul optim pentru efectuarea angioplastiei percutane la bolnavii uremici. Există studii care semnalează riscul restenozării la pacienții dializați, recomandându-se intervenția în perioada posttransplant. Aceste rezultate nu sunt susținute de alți autori, care consideră angioplastia cu stent metoda de elecție pentru revascularizare la pacienții uremici, ținând cont și de riscul infecțios al acestor intervenții în perioada posttransplant.

HTA este asociată insuficienței renale cronice în peste 90% din cazuri și are ca principale mecanisme patogenice retenția de sodiu și apă (HTA volum-dependentă) și hipersecreția de renină (HTA normovolemică sau renin-dependentă). De obicei HTA este controlabilă medicamentos și/sau prin dializă, foarte rar recurgându-se la nefrectomie pentru tratamentul acesteia. Pretransplant se recomandă un control optim al HTA și mai ales o evaluare a impactului acesteia asupra organelor țintă (cord, vase, creier).

Diabetul zaharat. Pacienții cu nefropatie diabetică reprezintă cea mai mare parte dintre bolnavii care necesită substituție renală și care beneficiază de o foarte bună supraviețuire posttransplant comparativ cu dializa. Afectarea cardio-vasculară este, însă, principala barieră în succesul pe termen lung al transplantului renal la diabetici. Astfel, ateroscleroza cauzează decesul a 50% din pacienții cu diabet zaharat la 3 ani după transplantul renal. Incidența crescută a ischemiei coronariene silențioase necesită la pacienții cu risc, angiografie coronariană și revascularizare pretransplant. După 45 ani, la pacienții cu diabet zaharat tip 1 simptomatici sau nu, este recomandată coronarografia. Investigarea angiografică nu este obligatorie, însă, la toți pacienții diabetici. Manska și colab. descriu grupul de bolnavi diabetici cu risc cardio-vascular scăzut la care nu este necesară coronaro-

grafia pretransplant: vârsta <45 ani, nefumători, fără modificări ST-T pe ECG, vechime a diabetului < 25 ani.

Având în vedere că supraviețuirea pacientului diabetic cu insuficiență renală este mai bună în cazul transplantului renal comparativ cu substituția prin dializă, se recomandă transplantarea pacienților diabetici înainte de intrarea în dializă cronică, când *clearance-ul* la creatinină scade sub 20 ml/min.

Infecțiile. Infecțiile sunt frecvent întâlnite la pacienții uremici și pot genera mortalitate și morbiditate semnificative în condițiile imunosupresiei posttransplant. Cele mai frecvente sunt infecțiile bacteriene: tuberculoza, abcesele dentare, infecțiile urinare, infecțiile căilor de abord pentru dializă. Acestea trebuie depistate și tratate astfel încât să existe o perioadă de cel puțin o lună între stingerea focarului infecțios și transplantare. Potențialilor recipienți de transplant le este recomandată vaccinarea antipneumococică, antigripală și împotriva hepatitei B.

Infecția cu virus citomegalic (CMV). Infecția cu CMV afectează aproximativ 66% din recipienții de transplant renal și poate fi transmisă de la donor la recipient. Deoarece atât infecția primară cât și cea reactivată sunt importante pentru evoluția posttransplant, toți recipienții și donatorii sunt testați serologic pentru CMV. Prezența anti-CMV de tip Ig G indică expunerea anterioară la virus, în timp ce Ig M anti-CMV sau Ig G în titruri înalte sunt markeri de infecție acută. Recipienții de transplant cu cel mai mare risc de boală clinică sunt seronegativii care primesc un organ seropozitiv.

Tratamentul cu Ganciclovir este recomandat profilactic tuturor pacienților seronegativi care primesc un organ seropozitiv, precum și celor seropozitivi tratați cu seruri antilinfocitare.

Infecția cu virusuri hepatice. Infecțiile cu virusuri hepatice B sau C pot evolua accelerat în condiții de imunosupresie prelungită. Infecția VHB nu reprezintă o cauză importantă de deces la pacienții dializați, supraviețuirea fiind similară cu cea a bolnavilor Ag HBs negativi. Evoluția clinică și complicațiile infecției VHB sunt diferite, însă, după transplantare. Recipienții de transplant renal Ag HBs pozitivi au risc crescut de deces pe termen lung, comparativ cu cei Ag HBs negativi. O parte din transplantarea renal Ag HBs pozitivi pot evolua spre boală hepatică manifestă până la insuficiență hepatică, în timp ce alții rămân purtători asimptomatici. Caracteristicile pacientului Ag HBs pozitiv cu evoluție nefavorabilă posttransplant sunt:

- prezența markerilor serologici de replicare virală activă (Ag HBe, ADN-VHB, ADN polimeraza);
- coinfecția delta;
- sindrom citolitic persistent.

Deoarece leziuni histologice semnificative pot fi prezente chiar în absența unui sindrom citolitic important, pentru aprecierea riscului de progresiune a bolii hepatice la pacienții Ag HBs pozitivi poate fi efectuată biopsia hepatică. Pacienții cu leziuni histologice active, cu markeri serologici de

replicare virală (Ag HBe, ADN-VHB, ADN polimeraza) sau coinfectie VHD au contraindicație de transplantare. La acești pacienți se va avea în vedere tratamentul antiviral cu Interferon și/sau Lamivudină și reevaluare ulterioară.

Infecția cu VHC are o prevalență înaltă printre candidații la transplant renal, 10-30% fiind anti-VHC pozitivi (ELISA 2). Marea lor majoritate (70-95%) au ARN-VHC prezent în ser. Nu au fost efectuate studii pe termen lung în ce privește evoluția infecției VHC la transplantarea renală, dar studii pe termen scurt nu semnalează diferențe de supraviețuire a pacientului sau a grefei, cel puțin în prima decadă posttransplant comparativ cu dializa și cu transplantarea neinfecțată. Candidații pentru transplant renal anti-VHC pozitivi, dar cu viremie VHC negativă au risc scăzut de boală hepatică după transplantare. La pacienții anti-VHC pozitivi cu sindrom citolitic prezent se recomandă biopsia hepatică. În cazurile de hepatită cronică activă poate fi efectuat tratamentul antiviral cu Interferon alfa înainte de transplantare. Bolnavii vor fi păstrați pe lista de așteptare, iar tratamentul cu Interferon va fi oprit în cazul transplantării, dacă aceasta survine înainte de momentul planificat al încheierii terapiei antivirale. Este contraindicată transplantarea pacienților cu ciroză hepatică, la care se va avea în vedere dublul transplant hepatic și renal. Fig. 1 evidențiază algoritmul de investigare și tratament a potențialilor receptori de greafă renală infectați VHC.

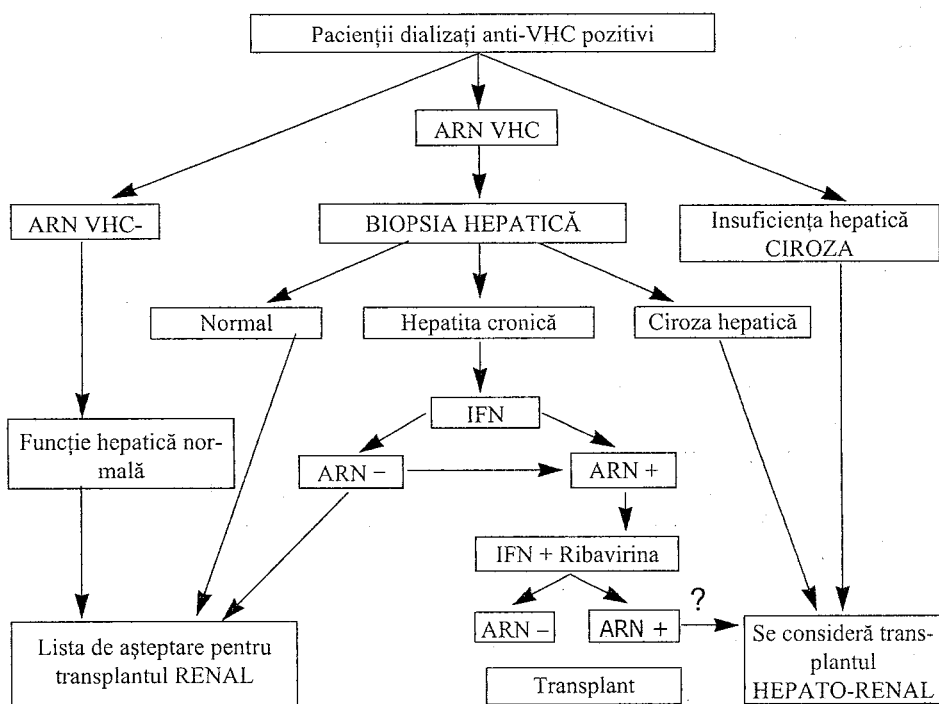


Fig. 1.- Algoritm de investigare și tratament a potențialilor receptori de greafă renală infectați VHC.

Tuberculoza. Terapia imunosupresivă pentru transplant poate duce la reactivarea focarelor latente de tuberculoză și la forme severe de tuberculoză diseminată. Incidența TBC este crescută la pacienții uremici. Evaluarea pretransplant constă în efectuarea obligatorie a IDR PPD și a radiografiei pulmonare standard. Din cauza hepatotoxicității, administrarea de isoniazidă la pacienții dializați cu IDR PPD pozitiv este controversată. Este recomandat ca pacienții cu istoric de boală activă sau cei din zone considerate "endemice" pentru tuberculoză să fie tratați profilactic cel puțin 6 luni anterior transplantării.

Neoplaziile. Imunosupresia crește riscul de neoplazii după transplantare, în special de limfoproliferări. Riscul de apariție a malignităților este direct proporțional cu doza cumulativă de imunosupresive. Grupul de pacienți cu cel mai mare risc de neoplazii și care necesită un screening atent pretransplant este reprezentat de pacienții cu vârsta de peste 50 de ani, cei cu transplantări în antecedente și cei cu istoric de cancere considerate vindecate.

Evaluarea pretransplant constă într-un istoric și examen clinic complet, investigare radiologică și ecografică de rutină, determinarea hemoragiilor oculte în scaun (test Adler). La pacientele de peste 40 de ani sau cu istoric familial de neoplasm mamar, indiferent de vârstă, se va efectua mamografia. De asemenea toate pacientele vor fi examinate ginecologic și li se va efectua examen citologic vaginal.

La bărbații peste 50 de ani se va efectua screeningul carcinomului de prostată prin determinarea antigenului specific prostatic (PSA) și a ecografiei prostatice.

Pentru depistarea carcinoamelor renale, în special la pacienții cu nefropatie analgezică, boli chistice renale ereditare sau dobândite, pacienții aflați de mulți ani în dializă, se impune efectuarea ecografiei sau tomografiei computerizate pentru studiul rinichilor nativi.

Decizia de transplantare este dificilă în cazul pacienților cu neoplazii în antecedente, dar fără semne actuale de boală. Penn și colab. au raportat pe loturi mari de pacienți transplantați rata de recurență a tumorilor și au recomandat intervalul dintre încheierea terapiei oncologice și transplantare (tabelul I).

TABELUL I

Rata de recurență a tumorilor și intervalul dintre încheierea terapiei oncologice și transplantare

2 ani	2-5 ani	5 ani
risc scăzut de recurență ($< 10\%$)	risc intermediar de recurență ($11-25\%$)	risc înalt de recurență ($>26\%$)
- tumori renale	- neoplasme de corp uterin	- carcinoame vezicale
- limfoame	- tumori Wilms	- sarcoame
- tumori testiculare	- carcinoame de - colon	- melanoame maligne
- neplasm de col uterin	- sân	- mieloame
- cancere tiroidiene	- prostată	- carcinoame renale simptomatice

Evaluarea pulmonară. Pacienții cu boli pulmonare prezintă risc crescut de complicații perioperatorii (infecții, dependență de ventilația mecanică). Grupul de risc este reprezentat de pacienții cu boli obstructive, boli interstițiale cronice (fibroză pulmonară), bronșiectazii extinse, VEMS < 25% din valoarea prezisă. Investigarea radiologică pulmonară de rutină este completată la pacienții cu risc de probele funcționale ventilatorii.

Evaluarea gastrointestinală. Pacienții uremici au o incidență crescută a afectării gastrointestinale. Ulcerele active reprezintă o contraindicație relativă a transplantării din cauza riscului de complicații secundare corticoterapiei în doze mari. Transplantarea poate fi efectuată după cura medicală sau chirurgicală a ulcerului.

O rată ridicată a morbidității și mortalității posttransplant este asociată cu pancreatita acută. Afectarea pancreatică este agravată de medicația imunosupresivă, infecția cu CMV, hipercalcemie sau hiperlipemie. Cele mai multe centre recomandă transplantarea la cel puțin 6-8 săptămâni de la dispariția semnelor clinice și biochimice de pancreatită.

Istoricul de colecistită acută sau cronică recomandă colecistectomia anterior transplantării.

Tractul digestiv inferior va fi explorat la pacienții cu simptomatologie sugestivă. Diverticuloza colonică are incidența crescută la bolnavii uremici din cauza constipației secundare utilizării cronice a chelatorilor de fosfați, dietei sărace în fibre și lichide. Din cauza riscului crescut de complicații, uneori fatale, se recomandă colectomia segmentară înaintea transplantului, în cazul diverticulozei simptomatice sau complicate.

Bolile genito-urinare. Evaluarea urologică inițială constă în screeningul pentru infecții urinare și pentru hipertrofia de prostată. Intervențiile urologice în antecedente, infecțiile urinare repetate (pielonefrita, refluxul vezico-ureteral, litiaza renală, cancerul renal, vezica neurogenă) largesc sfera investigațiilor urologice.

Orice situație care necesită intervenție urologică va fi rezolvată înainte de transplant, cu excepția hipertrofiei de prostată care poate fi operată și după transplantare.

Nefrectomia pretransplant este recomandată în anumite condiții: boala de reflux asociată cu infecții recidivante de tract urinar, chiste renale infectate care nu pot fi sterilizate prin antibioterapie, litiaza renală severă sau infectată, carcinoame renale etc.

Evaluarea bolilor renale cu potențial de recurență pe rinichiul transplantat. Bolile cu potențial de recurență pe rinichiul transplantat necesită o atentă evaluare a gradului actual de activitate, precum și o informare corectă a pacientului despre riscul afectării grefei.

1. *Glomeruloscleroza focal segmentară (GSFS)* are un risc înalt de recurență pe rinichiul transplantat. Aproximativ 15-50% dintre pacienți dez-

voltă recurență a GSFS pe prima grefă. În prezent, este aproape imposibil de apreciat care dintre pacienți vor avea recurență și care nu, dar au fost descriși, totuși, factorii de risc asociați unei recurențe înalte:

- debut precoce al bolii, cu evoluție rapidă spre uremie;
- evoluție clinică severă;
- interval de timp între diagnostic și IRC stadiul uremic < 3 ani;
- GSFS la copiii < 5 ani;
- prezența proliferării mezangiale la examenul histologic.

Recipienții fără factori de risc au o rată de recurență de 10-30%. Dintre cei cu recurență, în 40-50% din cazuri se ajunge la pierderea grefei. În cazul retransplantării, dacă prima grefă a fost afectată de recurență, riscul reapariției bolii pe a doua grefă este de 85%. La pacienții cu recurență, proteinuria și primele leziuni de GSFS apar de obicei precoce, la aproximativ 10-18 zile de la transplantare. Ciclosporina în doze mari și/sau plasmafereza pot induce remisiunea sau pot stabiliza funcția grefei.

În ciuda riscului crescut de recurență, GSFS nu are contraindicație pentru transplantul de la cadavru. Transplantarea de la donator viu nu este, însă, recomandată.

2. *Glomerulonefrita membranoasă* (GN membranoasă). Frecvența recurenței acestei glomerulopatii este dificil de apreciat deoarece există glomerulopatia „de novo” a grefei cu aspect histologic similar. Recurența este neobișnuită la copii, dar la adulți apare în 20-30% din cazuri. Intervalul mediu de la transplantare până la apariția recurenței este de 10 luni, variind de la o săptămână până la recurențe tardive (la 7 ani de la transplant). Pacienții prezintă proteinurie, de multe ori de rang nefrotic, ajungându-se la pierderea grefei în 30% din cazuri. În cazurile de pierdere a grefei sunt asociate deseori și fenomene de rejet, astfel că este dificil de apreciat contribuția fiecărui proces patologic la insuficiența funcțională a grefei. Utilizarea ciclosporinei nu reduce rata recurențelor, iar corticoterapia în „high-dose” nu duce la o scădere semnificativă a proteinuriei, în prezent neexistând un regim imunosupresiv eficient.

3. *Nefropatia Ig A* este cea mai frecventă boală primară glomerulară. Histologic recurența bolii a fost raportată în 30-60% din cazuri, dar este considerată relativ benignă ducând la pierderea grefei în mai puțin de 10% din cazuri. Recurența este mai frecventă la grefele de la donatori vii înrudiți față de grefele provenite de la cadavru (83 vs. 14%). Factori genetici, cum ar fi HLA-DR4, par să confere un risc înalt de recurență la grefele provenite de la donatorii înrudiți. Este, de asemenea, posibilă prezența unor forme subclinice de nefropatie IgA în rinichiul donat, recomandându-se biopsia renală la donator când există suspiciunea de agregare familială. Transplantarea de la cadavru este benefică în aceste situații.

4. *Glomerulonefrita membranoproliferativă tip I* (GN MP tip I) este o afecțiune mediată prin complexe imune, care, frecvent, are o evoluție

asimptomatică și progresează spre uremie în aproximativ 20% din cazuri. Recurența pe greșă apare în 15-30% din cazuri, ducând la pierderea greșei la o treime din pacienții afectați. În cazul acestei glomerulopatii este dificil de apreciat rata de recurență din cauza asemănării, în MO, cu glomerulopatia „de novo”. Imunofluorescența și ME tranșează diagnosticul: prezența depozitelor subendoteliale de imunoglobuline pledează pentru GMP, iar absența lor pentru glomerulopatia „de novo”. Recurența se manifestă clinic prin proteinurie importantă și hematurie microscopică, fenomene care pot apărea în primele 3 săptămâni de la transplant. Nu s-au stabilit factorii predictivi pentru apariția recurenței, deși unii autori consideră că formele histologice cu excrescențe semilunare și evoluție clinică rapid progresivă au tendința mai mare la recurență. Greșele provenite de la donatorii vii înrudiți precum și recăderea bolii pe greșea anterioară favorizează recurența. Hipocomplementemia persistentă posttransplant nu pare să se asocieze cu o rată înaltă de recurență.

5. *Glomerulonefrita membranoproliferativă tip II* (GN MP tip II) se caracterizează histologic prin acumularea unor depozite dense în membrana bazală glomerulară. Recurența este obișnuită în acest tip de glomerulopatie, 80% din greșe fiind afectate. În ciuda ratei înalte de recurență, manifestările clinice sunt absente în 40% din cazuri. Pacienții pot prezenta proteinurie și deteriorarea progresivă a funcției greșei, pierderea greșei putând apărea în 10-50% din cazuri. Spre deosebire de boala rinichilor nativi, la pacienții cu recurență nu este prezent în sânge factorul C3 nefritic, probabil datorită tratamentului imunosupresiv. Dar, ca și în boala nativă, tratamentul s-a dovedit ineficient.

6. *Glomerulonefrita cu anticorpi anti-membrană bazală glomerulară* (GN anti-MBG) recade la 10-30% din greșele renale, în special dacă anticorpii anti-MBG sunt prezenți în circulație la momentul transplantării. Manifestările clinice apar la mai puțin de 10% din pacienți și rar duc la pierderea greșei. Este recomandată determinarea periodică a titrului de anticorpi anti-MBG și temporizarea transplantării 6-12 luni din momentul începerii dializei sau până când anticorpii anti-MBG au dispărut din circulație. În aceste condiții riscul de recurență este aproape nul.

RECURENȚA PE GREȘA RENALĂ A BOLILOR SISTEMICE

Nefropatia lupică are rata foarte mică de recurență pe greșea renală (aproximativ 1% din cazuri). Chiar și la pacienții cu recădere, nu este necesară creșterea imunosupresiei, decât excepțional, în cazurile de nefrită lupică severă. Bolnavii lupici necesită, însă, pretransplant, o atentă evaluare cardiovasculară, osoasă, cât și a potențialelor neoplazii secundare imunosupresiei pentru boala de bază. La pacienții intens imunosupresați se recomandă transplantarea după 1-2 ani de la oprirea acestei terapii.

Purpura Henoch-Schönlein (PHS). Recurența histologică evidențiată prin prezența depozitelor mezangiale de IgA în grefa renală apare în 53% din cazuri, însă manifestările clinice (hematurie microscopică/macrosopică, proteinurie, HTA) sunt mai rare (18%). La 5 ani, recurența reprezintă 11% din cauzele de pierdere a grefei la pacienții cu PHS. Recurența este mai frecventă la copii față de adulți, însă prognosticul este în favoarea copiilor. Pe grefele provenite de la donatorii vii înrudiți recurența este mai frecventă față de grefele de la cadavru. Supraviețuirea la 2 ani a grefelor cu recurență este de 57%.

Amiloidoza. Atât amiloidoza primară, cât și cea secundară pot recădea pe grefa renală cu o frecvență de 10-40%, în special în primii 3 ani posttransplant. În formele secundare, riscul de recurență este corelat cu gradul de activitate al bolii de bază. Proteinuria, cel mai frecvent de nivel nefrotic, este principalul semn clinic, dar nu toți pacienții cu recurență prezintă manifestări clinice. Principalele cauze de mortalitate la transplantul renal cu amiloidoză sunt infecțiile și complicațiile cardio-vasculare, deși grefa poate rămâne funcțională.

Sindromul hemolitic uremic (SHU). Frecvența recurenței SHU pe grefa renală este estimată la 10-45%; recurența este mai des întâlnită la copii. Bioptic, microangiopatia trombotică poate fi observată precoce după transplant, dar poate apărea și la câteva luni de la transplantare. Clinic, recurența poate fi asociată cu microangiopatie, anemie, hipertensiune și insuficiență renală. Există însă și forme cu evoluție benignă la care semnele clinice sunt ușoare sau chiar absente. Diagnosticul diferențial este dificil între recurența SHU și SHU "de novo" cauzat de ciclosporină sau HTA malignă. Transplantul renal nu este contraindicat la pacienții cu SHU, dar este preferabil ca bolnavii cu semne de hemoliză și trombocitopenie să rămână pe dializă până la dispariția lor. Unii autori recomandă evitarea utilizării ciclosporinei și a anticorpilor antilimfocitari pentru prevenirea recurenței și folosirea tacrolimusului în schemele de tratament. Beneficiul acestui medicament în prevenirea recurenței SHU este controversat, unii autori raportând SHU și la pacienții tratați cu tacrolimus.

Vasculitele ANCA pozitive au o rată de recurență de aproximativ 17%, recăderea putând apărea și la câțiva ani de la transplantare. Riscul apariției recurenței nu este influențat de tratamentul cu ciclosporină, de prezența ANCA circulanți sau de tipul de vasculită. Vasculitele ANCA pozitive nu au contraindicație de transplantare, fiind efectuate cu succes transplanturi renale la pacienți cu granulomatoză Wegener sau cu poliarterită microscopică. Nu s-a stabilit momentul optim pentru transplantarea acestor pacienți. Rezultate foarte bune au fost obținute și la pacienții cu interval scurt între debutul bolii și transplantare, cât și la cei cu semne de boală activă la momentul transplantului. Ciclofosfamidă și corticosteroizii pot sta-

biliza funcția grefei la multe dintre cazurile de recurență. Rata de supraviețuire și funcționalitatea grefei sunt similare la pacienții cu granulomatoză Wegener față de ceilalți recipienți de transplant renal. Având în vedere că mulți dintre acești pacienți sunt vârstnici, decesul survine de cele mai multe ori prin complicații extrarenale, în special cardio-vasculare.

RECURENȚA BOLILOR METABOLICE

Nefropatia diabetică. Din punct de vedere histologic, nefropatia diabetică recade în 100% din cazuri în primii 4 ani posttransplant. Leziunile inițiale sunt expansiunea mezangială și îngroșarea pereților glomerulari și, rareori, acestea evoluează spre aspectul tipic de glomeruloscleroză nodulară.

Progresia leziunilor histologice în rinichiul transplantat este lentă, dar de cele mai multe ori mai rapidă decât pe rinichii nativi, probabil din cauza masei mai mici de nefroni, a medicamentelor nefrottoxice (ciclosporina, tacrolimusul) și a HTA. Prezența microalbuminuriei indică apariția afecțării renale. Proteinuria evidentă sau sindromul nefrotic apar târziu și preced debutul insuficienței renale. În ciuda recurenței înalte, pierderea grefei survine la doar 1,8% din cazuri. Cu toate că recurența pe grefa renală este regulă pentru nefropatia diabetică, transplantul este metoda optimă de substituție renală pentru mulți dintre pacienții diabetici. Dublul transplant rinichi-pancreas poate preveni recăderea nefropatiei diabetice pe rinichiul transplantat. În cazul transplantării renale, controlul strict al glicemiei, utilizarea inhibitorilor de enzimă de conversie și/sau antagoniștilor de receptori de angiotensină pot încetini progresia bolii renale.

Hiperoxaluria primară de tip I este cauzată de o eroare genetică de metabolism, respectiv, deficitul hepatic de glioxilat aminotransferază. În copilărie boala se manifestă prin nefrocalcinoză și depuneri de oxalați, în special la nivelul pereților vasculari și al oaselor. Nefrolitiază recurentă este caracteristică. După transplant, recurența se dezvoltă rapid, grefa fiind afectată prin depozite de oxalați care duc la pierderea ei. Transplantarea precoce, diureza forțată și utilizarea piridoxinei pot fi utile pentru a preveni depunerile de oxalați. O meta-analiză a celor mai importante studii europene a arătat o supraviețuire a grefei la 1 an de numai 10% în cazul transplantului renal, dar cu mult mai bună în cazul dublului transplant ficat-rinichi (supraviețuire a grefei la 5 ani 80%).

Transplantarea renală este recomandată unui număr redus de pacienți, respectiv celor sensibili la piridoxină și cu nivele plasmatiche reduse ale oxalaților, terapia de elecție fiind dublul transplant ficat-rinichi efectuat precoce, la o RFG ~20-30 ml/min.

Cistinoza este o boală metabolică rară, cu transmitere autosomal recesivă, caracterizată prin acumulări intracelulare de cistină liberă în mai multe organe, inclusiv în rinichi. Transplantarea renală la copii cu cisti-

noză a dat rezultate comparabile cu transplantul pediatric pentru alte boli. Cistinoza nu recade pe grefa renală, deși în interstițiul renal pot fi observate acumulări de cistină. Aceste depozite provin din invadarea grefei de către macrofagele gazdei, dar nu au semnificație clinică. Deși transplantarea renală se face cu succes, cistina se poate acumula în alte organe și poate da manifestări asociate. Acestea pot fi ameliorate prin administrarea de cisteamină.

EVALUAREA PRETRANSPLANT A DONATORILOR

DONATORII VII

Donatorii vii reprezintă sursa majoră de organe în unele țări, printre care și România. În lume numărul transplanturilor renale de la donatori vii variază amplu de la 1% în Spania (în 1997 din 1861 de transplanturi renale 20 au fost de la donatori vii), 10% în Marea Britanie, 45% în S.U.A., 20% în România. Procentul ridicat de donatori vii în unele țări este cauzat de legislația inadecvată privind recoltarea organelor de la cadavru sau chiar de absența acesteia, probleme religioase etc.

Selecția donatorilor trebuie făcută cu rigurozitate, respectând anumite criterii de acceptare, astfel ca donarea să fie un act voluntar, complet liber, altruist, fără beneficii materiale, necoercitiv.

Donatorul trebuie să aibă vârsta >18 ani, o stare de sănătate bună și să fie în deplinătatea facultăților mintale. De asemenea donatorul va fi informat asupra riscurilor donării, a probabilității succesului transplantului și rezultatelor pe termen lung.

Evaluarea donatorului viu impune următoarele investigații:

- determinarea compatibilității în sistem ABO;
- *cross match*;
- determinarea gradului de matching HLA.

Evaluare inițială

- anamneză și examen fizic;
- măsurarea TA;
- screening de laborator incluzând obligatoriu: hemoleucogramă, număr de trombocite, timp de protrombină, timp de tromboplastină parțial activată. Uree, creatinină, acid uric, sodiu, potasiu, bicarbonați, glicemie, calciu, fosfați, albumină, proteine totale, enzime hepatice, bilirubină, lipidogramă;

- Rgf. pulmonară, opțional teste funcționale respiratorii;
- ECG, opțional ecografie cardiacă (obligatorie la donatorii >50 ani, la cei cu HTA ușoară sau la marii fumători).

Evaluarea renală

- examen sumar de urină, sediment, urocultură, urina din 24 de ore (Cl creatinină, proteinurie), proba de concentrare, microalbuminurie (opțional);

- eco abdominal, arteriografie renală ± UIV;

- scintigrama renală pentru evaluarea ratei de filtrare glomerulară și a funcționalității fiecărui rinichi.

Teste adiționale

- evaluare microbiologică: IDR-PPD, serologia pentru lues, teste virusologice: VHB, VHC, CMV, HIV, virus Epstein-Barr, virus herpes simplex, zoster, Toxoplasma;

- examen ginecologic;

- examinarea prostatei >45 de ani, PSA la bărbații >50 ani;

- test de toleranță la glucoză (la cei cu istoric familial de DZ).

Contraindicațiile donării de la donatori vii sunt legate de aspecte medicale și sociale.

TABELUL II

Contraindicațiile donării de la donatori vii

<i>Boli renale</i>	<i>Alte criterii de excludere</i>
- reducerea clearance-ului la creatinină față de valorile normale ale vârstei	- incompatibilitate în sistemul ABO - <i>cross-match</i> pozitiv
- microhematuria, cu excepția situației când evaluarea urologică și biopsia renală sunt normale	- vârsta <18 ani - HTA severă cu leziuni organice secundare - DZ
- chisturi renale multiple	- infecția HIV - Ag HBs pozitiv la recipient negativ sau neprotejat
- istoric familial de boală polichistică autosomal dominantă, cu excepția situației în care ecografia și tomografia computerizată sunt normale, iar vârsta donatorului este >30 de ani	- VHC pozitiv la recipient negativ - alte infecții severe - hipercoagulabilitate
- istoric de nefrolitiază	- mari obezi - boli cronice severe pulmonare sau cardiace
- trei sau mai multe artere	- psihoze necontrolate
- displazia fibromusculară bilaterală etc.	- sarcină - toxicomani - utilizare îndelungată de medicamente nefrotoxice etc.

Donatorul voluntar va fi informat asupra riscurilor imediate și pe termen lung ale donării. Chiar și după o evaluare atentă a donatorului, morbiditatea este estimată la 0,23%, iar mortalitatea este între 0,01-0,09%.

Morbiditatea imediată este reprezentată de: infecții ale plăgii operatorii, eventrații, infecții urinare, infecții pulmonare, durere în aria plăgii etc.

După nefrectomie, rinichiul contralateral își crește funcția cu până la 80%, riscurile funcționale renale pe termen lung fiind reduse. Supraviețuirea donatorilor vii este mai mare decât în populația generală, probabil datorită selecției pozitive a acestora. Au fost raportate cazuri izolate de HTA și afectarea funcției renale; 1/3 din donatori dezvoltă proteinurii de 100-200 mg/zi, fără a afecta funcția renală (urmărire 20 ani).

Deși schemele imunosupresive au fost îmbunătățite în ultimii ani, supraviețuirea pacientului și a grefei sunt superioare la transplantul de la donatori vii comparativ cu cel de la cadavru. De asemenea, morbiditatea (frecvența rejecțiilor acute, cantitatea de imunosupresive, numărul de funcționări tardive ale grefei) este mult mai redusă în cazul grefelor primite de la donatori vii. *The British Transplant Society* raportează în 1998 o supraviețuire a pacienților la 1 an de la transplantare de 99% și de 95% la 5 ani în cazul transplantării de la donatori vii. 95% dintre grefele de la donatori vii sunt funcționale la 1 an și >80% la 5 ani de la transplantare.

DONATORII VII ÎNRUDIȚI EMOȚIONAL

Atitudinea față de donarea de la persoane neînrudite este diferită în țările lumii. Franța și Spania nu acceptă acest tip de donare, considerând că astfel poate fi încurajată comercializarea organelor non-vitale, mai ales dacă operațiile sunt făcute în afara centrelor aflate sub controlul NTR (Spania).

În S.U.A. se consideră etic justificat acest tip de donare, 90% din 154 de centre acceptând donarea între soți, iar 60% încurajând donarea de la soți sau prieteni. Donarea se realizează cu consimțământul scris, personal al donatorilor.

Supraviețuirea grefei la 1 an este comparabilă cu cea de la donatorii vii înrudiți și mai bună decât cea de la cadavru. Supraviețuirea este mai bună față de donatorul cadavru, în ciuda gradului înalt de mismatching (4,1 vs 3,6 UNOS). 1/2 duratei de supraviețuire a grefei este asemănătoare cu cea de la donatorii înrudiți semiidentici.

EVALUAREA DONATORULUI CADAVRU

Orice pacient cu leziuni cerebrale ireversibile, care progresează spre moarte cerebrală, anterior insuficienței circulatorii terminale, este considerat potențial donator, indiferent de vârstă. Donatorul ideal este un individ anterior sănătos, cu vârsta cuprinsă între 10 și 55 de ani, cu moarte cerebrală

cauzată de traumatisme sau hemoragii cerebrale, fără infecții active, cu celelalte organe funcționale.

Majoritatea potențialilor donatori nu aparțin însă acestei categorii, vârsta înaintată, patologia asociată putând contraindica donarea. În general, centrele de transplant acceptă numai 50-75% din organele oferite pentru transplant.

Există o serie de contraindicații relative sau absolute pentru donare legate în primul rând de evitarea transmiterii unor boli de la donator la recipient și de prevenirea unor disfuncții ale organului transplantat.

Contraindicațiile absolute ale donării sunt reprezentate de neoplazii, cu excepția tumorilor cerebrale noninvazive, a cancerelor cutanate non-melanomice, nemetastazante, a cancerului de col uterin in situ. De asemenea infecția HIV sau pacienții aparținând populațiilor cu risc pentru această infecție sunt excluși de la donare. Infecțiile diseminate netratabile sau septicemiile cu punct de plecare neprecizat sunt contraindicații de donare. Nu vor fi transplantate organe de la pacienți Ag HBs pozitivi la receptori negativi sau neprotejați. Rinichii de la donatori Ag HBs pozitivi pot fi primiți de recipientii cu același status virusologic.

Prevalența VHC la donatorii de organe din S.U.A. (4,2%) este de 3-4 ori mai mare decât în populația generală. Rata de transmitere este de 50-100% (pe baza ARN-VHC determinat prin PCR), iar riscul de boală hepatică și deces este mai mare față de pacienții neinfecțați. Progresia bolii hepatice este mult mai rapidă la transplantați față de populația imunocompetentă. Din acest motiv cele mai multe centre de transplant acceptă donarea de la infecțați VHC numai în cazul insuficiențelor organice care nu beneficiază de alte metode de substituție (ficat, cord, plămân). Transplantarea organelor de la donatori VHC pozitivi la receptori VHC pozitivi este încă subiect de controversă. Determinarea viremiei prin PCR ar permite o utilizare mai eficientă a acestor organe, dar nu este o metodă uzuală pentru evaluarea virusologică a donatorilor.

Contraindicațiile relative se referă la donatorii vârstnici, la cei cu boli vasculare severe, HTA, diabet zaharat insulino-dependent și alte condiții patologice care pot afecta funcția renală. Din cauza necesarului tot mai mare de organe s-a recurs la utilizarea donatorilor cu unele contraindicații relative, rezultând astfel grupul așa-numiților *donatori marginali*. Nu există un consens între centrele de transplant în privința utilizării acestor donatori.

În ultimii ani, în S.U.A., sunt selectați tot mai frecvent donatori vârstnici (> 60 de ani) crescând astfel cu peste 20% numărul de rinichi disponibili pentru transplantare. Cele mai multe centre de transplant acceptă donatorii vârstnici numai dacă RFG este mai mare de 50 ml/min, iar pe secțiunile histologice mai puțin de 20% din glomeruli prezintă leziuni de scleroză. Utilizarea rinichilor de la donatori vârstnici este grevată de o inci-

dență mai mare a funcționării tardive a grefei și de o rată mai înaltă a reje-tului acut precoce. Evoluția pe termen lung a grefei este de asemenea mai proastă, supraviețuirea la 10 ani a grefelor de la donatori vârstici fiind de 21% comparativ cu 47% supraviețuirea la 10 ani a grefelor de la donatori cu vârste cuprinse între 21 și 30 ani.

Examenle de laborator obligatorii pentru evaluarea donatorilor cadavru includ determinarea de grup sanguin și Rh, tipizare HLA, hemograma, creatinina serică și electroliții, hemoculturi, uroculturi, culturi de spută, examene de urină, serologie pentru virusurile hepatitice A, B, C, D, HTLV tip I, virusurile din grupul herpes (citomegalus, Epstein-Barr, herpes sim-plex), HIV. Pentru donatorii marginali este necesară și efectuarea biopsiei renale pentru depistarea afectării renale intrinseci.

După efectuarea screeningului pentru infecții și neoplazii al dona-torului cadavru, ambii rinichi sunt recoltați cu un manșon din aorta dona-torului, procedură care scade incidența stenozei de arteră a rinichiului trans-plantat. Înainte de prelevarea în bloc a rinichilor donatorului se infuzează în artera renală o soluție rece, izotonică de preservare. Această soluție are rolul de a reduce la minim leziunile celulare induse de ischemie, de menținere a echilibrului enzimatic intracelular și a unei concentrații normale a ATP-ului în interiorul celulei. După infuzia lichidului de preservare, organele sunt transferate într-o baie de gheață, marcând începutul "timpului de ischemie rece". Timpul de ischemie rece mai lung de 24 de ore este asociat cu o rată înaltă a funcționării tardive a grefei și o supraviețuire mai proastă a grefei pe termen lung. Timpul de ischemie caldă (din momentul asistolei donorului până la recoltare sau de la scoaterea rinichiului din baia de gheață până la implantare) mai lung de 20 de minute este, de asemenea, asociat cu rezultate proaste ale transplantării.

EVALUAREA IMUNOLOGICĂ A DONATORILOR

Evaluarea imunologică a donatorilor include patru componente prin-cipale:

1. *determinarea grupului sanguin (ABO);*
2. *tipizarea HLA;*
3. *determinarea panelului de anticorpi citotoxici;*
4. *cross-match-ul.*

Fiecare dintre aceste componente aduce informații esențiale care pot minimaliza riscul de rejet hiperacut sau acut. Rejetul grefei renale este me-diat atât prin mecanisme umorale, cât și celulare. Țintele răspunsului imun al recipientului sunt antigenele complexului major de histocompatibilitate exprimate pe organul transplantat. Aceste ținte sunt reprezentate de HLA clasa I (A, B sau C), HLA clasa a II-a (DR), de antigene non-HLA expri-mate pe celulele endoteliale și de antigenele de grup sanguin (ABO).

Antigenele de grup sanguin (ABO). Rinichiul donatorului trebuie să fie compatibil în sistem ABO cu recipientul. Nerespectarea acestui principiu fundamental al transplantării are drept consecință apariția rejetului hiperacut. Deoarece rinichiul nu exprimă pe suprafața sa antigene Rh nu este necesară compatibilitate între donator și recipient în acest sistem. Rejetul hiperacut se manifestă histologic prin agregare plachetară, creșterea permeabilității vasculare, infiltrat polimorfonuclear în parenchimul renal și necroză ischemică. Cauza determinantă a acestui fenomen este prezența în circulația recipientului a anticorpilor orientați împotriva antigenelor de grup sanguin A sau B exprimate pe celulele endoteliale și tubii colectori ai rinichiului transplantat.

În cazul donatorilor cadavru organele sunt transplantate la recipienți cu identitate în sistemul ABO, acest sistem fiind prioritar față de HLA; dacă rinichii O ar fi utilizați la recipienți A, B sau AB s-ar acumula un număr prea mare de recipienți O pe lista de așteptare. Cu toate acestea, dacă există identitate în sistemul HLA-A, B, DR și compatibilitate în ABO, se va face transplantarea fără a respecta principiul identității ABO. Pentru donatorii vii este posibilă transplantarea atât la identitate cât și la compatibilitate ABO.

Tipizarea HLA (complexul major de histocompatibilitate) își propune depistarea donatorilor și recipienților care au un număr cât mai mare de antigene comune (*match*) și un număr cât mai mic de incompatibilități. De rutină se efectuează pretransplant tipizarea pentru 3 locusuri: HLA clasa I - 2 locusuri - A și B și 1 locus pentru clasa II - DRB 1. Fiecare locus reprezintă un număr mare de allele exprimate serologic prin antigene distincte. Aceste antigene sunt exprimate co-dominant, expresia lor virtuală fiind de 100% și, în consecință, fiind posibile numeroase fenotipuri. Important pentru transplant este *gradul de match* sau *mismatch* între donator și recipient. Acești termeni pot genera uneori confuzie. Donatorul și recipientul pot fi compatibili pentru 1, 2 sau nici un antigen al fiecărui locus în parte. Gradul de incompatibilitate poate fi, de asemenea, descris ca număr de antigene diferite din unul sau mai multe locusuri ale donatorului și recipientului. Astfel, numărul de *mismatch-uri* nu poate fi întotdeauna ușor de calculat pornind de la numărul de *match-uri*. De exemplu, într-un caz ipotetic, un recipient heterozigot și un donator homozigot pentru toate cele 3 locusuri vor avea 3 *match-uri* din 6 antigene fără, însă, să aibă nici un *mismatch* (donator: **A1**, **A1**, **B8**, **B8**, **DR3**, **DR3**; receptor: **A1**, **A2**, **B7**, **B8**, **DR3**, **DR4**).

Tipizarea HLA a îmbunătățit substanțial rezultatele transplantului renal. Este clar că transplantarea între frați cu identitate HLA are rezultate mai bune decât cea între frați haplo-identici. De asemenea supraviețuirea grefei de la cadavru este mai bună cu cât numărul de *mismatch-uri* este mai mic. Evoluția grefei pe termen scurt este legată în special de compa-

tibilitatea în HLA-DR și - B, în timp ce supraviețuirea pe termen lung este corelată cu *matching*-ul HLA-A.

Tipizarea HLA poate fi efectuată prin 2 metode. Metoda serologică utilizează pentru determinarea antigenelor HLA de pe suprafața celulelor un panel de anticorpi citotoxici de referință specifici pentru fiecare antigen. A doua metodă este biologia moleculară, tipizarea efectuându-se pe baza studiului AND. Ea identifică direct toate variantele alelice HLA prin izolarea AND și amplificarea genelor HLA de interes prin tehnica PCR. Această metodă este mai sensibilă și are mai multă acuratețe decât cea serologică și, treptat, tinde să devină o metodă de rutină.

Determinarea anticorpilor citotoxici. Cele mai multe persoane din populația generală nu au anticorpi orientați împotriva antigenelor HLA, însă, peste 47% dintre pacienții aflați pe listele de așteptare pentru transplant renal au anticorpi anti-HLA. Prezența acestora constituie o contraindicație majoră a transplantării dacă anticorpii sunt îndreptați împotriva antigenelor HLA ale donatorului. Imunizarea pacienților uremici este consecința fie a transfuzării, fie a unei transplantări anterioare. Sarcina este de asemenea o potențială cale de imunizare, dar, pacientele sensibilizate prin sarcină de cele mai multe ori au și transfuzii în antecedente. Gradul de imunizare față de antigenele HLA este testat, de rutină, la toți potențialii receptori de transplant, la intervale de timp regulate, nu mai lungi de 3 luni. Cea mai utilizată metodă pentru depistarea acestor anticorpi este testul de microtoxicitate dependentă de complement. Serul candidaților reacționează cu limfocitele dintr-un panel de referință provenit de la o varietate largă de persoane sănătoase cu diverse fenotipuri HLA. Metoda este mai sensibilă pentru anticorpii anti-clasa I fixatori de complement este mai puțin sensibilă pentru anti-clasa II și nu detectează anticorpii non-fixatori de complement. Anticorpii non fixatori de complement sunt mai bine depistați prin metode alternative care includ: ELISA, flow-citometria, teste anti-globulină sau teste care utilizează ca celule-țintă linii limfoblastoide sau limfocite B.

Reacția de cross-match este cel mai important test imunologic efectuat pretransplant. *Cross-match*-ul se efectuează imediat înaintea transplantului și are ca scop determinarea anticorpilor anti-HLA clasa I preexistenți în serul recipientului și orientați împotriva antigenelor donatorului. Prezența unui *cross-match* pozitiv este înalt corelată cu rejețul hiperacut și reprezintă o contraindicație absolută a transplantării. Efectuarea *cross-match*-ului necesită limfocite T din splină, ganglionii ori sângele donatorului. Limfocitele T ale donatorului sunt expuse serului primitivului și, apoi, se estimează liza care indică prezența anticorpilor preformați anti-HLA clasa I, definind astfel *cross-match*-ul pozitiv. Determinarea anticorpilor anti-HLA clasa II (DR, DQ) necesită ca celule țintă limfocitele B ale donatorului. Deoarece limfocitele B exprimă pe suprafața lor atât antigene HLA clasa I,

cât și clasa II va fi efectuată mai întâi absorbția anticorpilor anti-clasa I din serul recipientului. Serul astfel obținut, numai cu anticorpi anti-clasa II, va fi expus limfocitelor B ale donatorului. Un cross-match pozitiv pentru limfocite B este o contraindicație relativă a transplantării la pacienții înalt imunizați sau la cei care au mai fost transplantați anterior.

PROBLEME GENERALE ALE IMUNOSUPRESIEI DE TRANSPLANT RENAL

Tratamentul imunosupresiv în transplantul de organe are rolul de menținere a unui echilibru între prezența grefei și răspunsul imun al receptorului. S-a observat că riscul de pierdere a grefei din motive chirurgicale, imunologice sau de toxicitate medicamentoasă este maxim în primele luni posttransplant, după primul an de la transplantare supraviețuirea grefelor și rata de pierdere a acestora având o evoluție liniară. Având în vedere aceste aspecte, terapia imunosupresivă este diferită în funcție de timpul scurs de la transplantare, distingându-se trei perioade importante ale imunosupresiei:

- *perioada de inducție* utilizează o medicație cu capacitate imunosupresivă înaltă, pe o perioadă scurtă, având ca obiectiv scăderea riscului de rejet acut în primele luni posttransplant;

- *perioada de menținere precoce* (primele luni posttransplant), caracterizată prin stabilirea unor regimuri imunosupresive individuale (cu medicamente și doze specifice fiecărui receptor);

- *perioada de menținere cronică* caracterizată prin utilizarea unor doze reduse (doze minime eficiente), relativ constante, de imunosupresive care vor fi modificate numai în cazul apariției unor complicații specifice acestei perioade (rejeturi acute tardive, infecții, neoplazii).

INDUCȚIA

Terapia de inducție este definită ca imunosupresia inițiată intraoperator și administrată pentru câteva săptămâni împreună cu terapia de întreținere, având ca scop reducerea numărului și severității rejecțiilor acute.

Răspunsul imun al gazdei la prezența grefei este maxim în perioada imediată transplantării, rejetul acut având incidența cea mai mare în primele 3 luni posttransplant. Rejetul acut este un factor de risc major pentru rejetul cronic și pentru pierderea grefei. Limfocitele T sunt principalii determinanți ai rejetului acut și în consecință terapia de inducție își propune minimalizarea potențialului lor de acțiune. Un alt factor care influențează negativ evoluția transplantului este funcționarea tardivă a grefei, a cărei cauză principală este necroza tubulară acută, consecința, de cele mai multe ori, a tim-

pilor de ischemie prelungiți. Folosirea, în aceste cazuri, a Ciclosporinei și Tacrolimusului, medicamente larg utilizate, dar cu potențial nefrototoxic important poate agrava injuria renală și poate prelungi perioada de disfuncție a grefei.

Anticorpilor antilinfocitari sunt folosiți ca medicație de inducție; ei și-au dovedit eficiența în profilaxia rejetului acut, precum și în recuperarea grefei după expunerea la droguri nefrot toxice (Ciclosporina și Tacrolimusul). Utilizarea anticorpilor antilinfocitari clasici (ATG, ALG, OKT3), deși reduce semnificativ rata rejeturilor acute în primele 3-6 luni după transplant, nu îmbunătățește semnificativ supraviețuirea grefei la 3 ani. Folosirea anticorpilor antilinfocitari aduce beneficii clare în supraviețuirea grefei în cazurile de funcționare tardivă a grefei și la pacienții imunizați. Riscul utilizării anticorpilor antilinfocitari ca medicație de inducție este supra-imunosupresia, care crește substanțial riscul de infecții, în special cu germeni oportuniști (CMV, Pneumocistis carinii, fungi). De asemenea această terapie crește riscul de neoplazii, mai ales de limfoproliferări.

Anticorpilor antilinfocitari sunt clasificați în funcție de acțiunea lor în: *monoclonali*, orientați împotriva unui singur antigen limfocitar (OKT3, anti-IL-2R, OKT4, anti-ICAM-1, VCAM-1, LFA-1) și *policlonali*, orientați împotriva mai multor tipuri de antigene limfocitare, molecule de adeziune etc. (ATG-F, Thymoglobulin, Atgam).

Anticorpilor antilinfocitari își exercită acțiunea prin mai multe mecanisme posibile:

- opsonizarea celulelor-țintă și, apoi, fagocitoza acestora de către mononuclearele din ficat și splină;
- citotoxicitate mediată celular dependentă de Ac;
- liza celulară mediată de complement;
- activarea și apoi inducerea apoptozei celulelor-țintă;
- blocarea sau inactivarea funcției moleculelor de suprafață implicate în recunoașterea antigenică, în activarea celulară sau în adeziunea intercelulară.

Anticorpilor policlonali antilinfocitari sunt obținuți prin imunizarea diverselor specii, în special cai și iepuri. Timocitele umane sunt recoltate și injectate repetat acestor animale. După imunizare, serul animalelor este recoltat și imunoglobulinele G obținute sunt izolate și apoi supuse unor numeroase procese de purificare.

Datorită exprimării pe suprafața timocitelor injectate a numeroase antigene, răspunsul imun al gazdei va consta în producerea de anticorpi policlonali, derivați din clone diferite de limfocite B. Concentrația și specificitatea diverselor produse comerciale sunt diferite, aspect care se reflectă în diversitatea recomandărilor de administrare.

Anticorpii policlonali sunt panleucocitari, reacționând cu limfocitele T, limfocitele B, monocitele și granulocitele. Principalul lor mecanism de acțiune este depleția limfocitelor T și B, precum și legarea moleculelor de suprafață, făcându-le astfel inaccesibile liganzilor naturali. Acești anticorpi pot avea reactivitate încrucișată cu alte celule și țesuturi, cum ar fi endoteliul vascular. Cross-reactanța este responsabilă de cele mai multe efecte adverse ale acestei terapii: trombocitopenia, leucopenia, endotelita. De aceea, se recomandă ca aceste produse să fie injectate într-o venă centrală și nu pe vene periferice. Cele mai utilizate tipuri de anticorpi antilimfocitari policlonali, substratul lor imunogenic și dozele recomandate sunt evidențiate în tabelul III.

TABELUL III

Tipuri de anticorpi antilimfocitari policlonali, substratul imunogenic și dozele recomandate

	<i>Atgam</i>	<i>Thymoglobulin</i>	<i>ATG-F</i>
Specia	cal	iepure	iepure
Substratul imunogenic	timocite	timocite	limfoblast
Doza/zi	10-30 mg/kg	1,25-2,5 mg/kg	1-5 mg/kg

Durata administrării acestei medicații este de 1-3 săptămâni.

O altă schemă terapeutică de inducție, a cărei eficiență a fost dovedită pentru ATG-F, constă în folosirea unui singur bolus de ser antilimfocitar, de 9 mg/kg corp, intraoperator, varianta care permite amânarea introducerii ciclosporinei în ziua 4 posttransplant.

OKT3 (*muromonab CD3*) este un anticorp monoclonal orientat împotriva receptorului comun al limfocitelor T, CD 3 (TCR). După administrarea primei doze de OKT3 limfocitele T dispar din circulație în câteva minute până la câteva ore. Acesta este rezultatul opsonizării limfocitelor T de către OKT3 și apoi înlăturării lor din circulație de către fagocitele mononucleare din splină și ficat.

Se utilizează în profilaxia rejetului acut în doze de 5 mg/zi, i.v., bolus, 5-10 zile.

Efectele adverse fac din OKT3 un medicament dificil de manipulat. Cel mai important dintre ele este sindromul eliberării de citokine. În primele ore după administrarea primei doze de OKT3 are loc o creștere semnificativă a nivelului de IL-2, INF γ , IL-6 și TNF- α . Acest proces se traduce clinic prin febră, frisoane, greață, vărsături, dispnee, wheezing, diaree, rush, prurit, edem pulmonar, insuficiență cardio-pulmonară, tulburări neuropsihice.

Multe din manifestările semnalate pot fi prevenite prin administrarea de metilprednisolon în doze mari (8 mg/kg corp) cu 1-3 ore înainte de OKT3 sau IL-10 și anticorpi monoclonali anti-TNF α .

Deoarece OKT3 are proveniența murină, este posibilă imunizarea receptorului prin producerea de anticorpi anti-șoarece. Din această cauză reutilizarea medicamentului poate fi limitată. Aproximativ jumătate din

pacienții care primesc această terapie dezvoltă anticorpi anti-OKT3, dar cei mai mulți au titru mic ($<1:100$), neinterferând cu o eventuală reutilizare. 6,7% dintre pacienții tratați pot dezvolta, însă, imunizări semnificative.

Generații noi de anticorpi monoclonali. Blocanții receptorilor de interleukină 2 (IL-2R): Daclizumab (Zenapax) - anticorpi humanizați și Basiliximab (Simulect) anticorpi chimerici (om/șoarece) se leagă specific de subunitatea α (Tac) a receptorului pentru IL2. Efectul imunosupresiv al acestor droguri este mic sau chiar nul în lipsa inhibitorilor producției de IL-2 (Ciclosporină, Tacrolimus). Spre deosebire de celelalte tipuri de anticorpi folosite în terapia de inducție a transplantului renal, utilizarea blocanților de IL2R nu crește riscul de malignități sau de infecții și nu determină sindromul eliberării de citokine.

În diverse faze ale studiilor clinice se află și anticorpii monoclonali anti-CD4 (OKT4), precum și cei anti-moleculă de adeziune: anticorpi anti-ICAM-1 (CD54), anti-VCAM-1, anti-LFA-1.

TERAPIA DE MENȚINERE

Inducția este urmată de perioada de menținere în care sunt utilizate asocieri medicamentoase (dubla sau tripla terapie), care au ca scop profilaxia rejetului acut prin interfeerarea în diferite puncte a răspunsului imun. Schemele imunosupresive din această perioadă sunt individualizate în funcție de necesitățile particulare ale fiecărui pacient. Ca și în celelalte momente terapeutice ale transplantului renal, medicația acestei perioade este într-o permanentă dinamică, fiind căutate medicamente cât mai eficiente și cu cât mai puține efecte adverse.

Corticosteroizii, folosiți de peste patru decenii în imunosupresia de transplant, sunt încă o medicație actuală; ei sunt utilizați atât în protocoalele de inducție și menținere, cât și ca medicație antirejet.

Glucocorticoizii își exercită acțiunea imunosupresivă prin *interferarea răspunsului imun celular*, interesând mai puțin imunitatea umorală. Inhibă proliferarea limfocitelor T și imunitatea limfocit T dependentă, precum și transcripția genetică a unor citokine esențiale în răspunsul imun împotriva grefei (IL1, IL2, IL3, IL4, IL6, interferon γ , TNF α). Corticosteroizii produc limfoliză, fără a avea efect toxic pe liniile mieloide și eritroide. Inhibă expresia HLA clasa II la nivelul macrofagelor și, parțial, expresia receptorului pentru IL2. Răspunsul imun umoral este mai puțin influențat; corticosteroizii scad producția de anticorpi și cresc catabolismul Ig G.

Corticosteroizii intervin, de asemenea, în toate fazele inflamației. Astfel, în *faza precoce*, au acțiune antiexsudativă prin stabilizarea membranelor capilare ca urmare a acțiunilor inhibitorii asupra sintezei și eliberării

de histamină, a activării kininelor și a acțiunii bradikininei. De asemenea inhibă activitatea fosfolipazei A₂ și, în consecință, determină scăderea producției de prostaglandine, leucotriene și tromboxan. În *faza migrării leucocitare* influențează concentrația, distribuția și funcția leucocitelor periferice, crescând numărul neutrofilelor circulante atât prin creșterea eliberării medulare, cât mai ales prin inhibarea procesului de marginație. Glucocorticoizii determină o redistribuire a limfocitelor, eozinofilelor, bazofilelor și monocitelor din sângele periferic spre țesutul limfoid, iar în ce privește funcțiile leucocitare, corticosteroizii scad capacitatea de fagocitoză și stabilizează membranele lizozomale. În *fazele tardive* ale inflamației, corticosteroizii scad proliferarea fibroblastică și sinteza de collagen, precum și neoformarea vasculară.

Administrarea corticosteroizilor la bolnavul transplantat este diferită în funcție de perioada terapeutică. Astfel, în *protocoalele de inducție* glucocorticoizii sunt utilizați în doze mari și în administrare intravenoasă (metilprednisolon 250-500-1000 mg). În *perioada de menținere*, dozele se scad progresiv și se trece la administrarea per os, ajungându-se la doze minime de corticoizi (prednison sau metilprednisolon). Corticoterapia poate fi chiar întreruptă în anumite situații (recipienți cu risc scăzut de rejet, complicații ale corticoterapiei). Cele mai frecvente complicații ale utilizării pe termen lung a corticosteroizilor sunt: tulburările de creștere, osteoporoză/osteonecroza, hiperlipemia, HTA, cataracta, diabetul zaharat, fragilitatea cutanată, aspectul cushingoid.

Ciclosporina A (Sandimun, Neoral) a fost introdusă în terapia de transplant în 1978. Ea a revoluționat biologia transplantelor de organe, crescând semnificativ rata de supraviețuire a grefelor și devenind medicamentul de bază al imunosupresiei de menținere.

Ciclosporina este un polipeptid ciclic, de origine fungică, insolubil în apă; ea se leagă de un receptor citoplasmatic, ciclofilina, formând un complex heterodimeric activ. Prin legarea de calcineurină, complexul ciclosporină-ciclofilină blochează procesele de fosforilare celulară, inhibând transcripția genetică a unor factori importanți implicați în activarea limfocitelor T. Principala cale prin care *drogul* își exercită *efectul imunosupresiv este inhibarea sintezei de IL2 și, implicit, a proceselor de proliferare și diferențiere limfocitară*. Medicamentul are o biodisponibilitate foarte variabilă, ceea ce face imposibilă stabilirea unei doze standard pentru toți pacienții și necesită, obligatoriu, monitorizarea nivelului său seric. Utilizarea ciclosporinei este grevată de o serie de *efecte adverse*, dintre care cele mai importante sunt: nefrototoxicitatea, HTA, hiperpotasemia, hipomagneziemia, hiperuricemia, hepatotoxicitatea, microangiopatia trombotică, hiperlipemia, diabetul, hipertricoza, hiperplazia gingivală, neurotoxicitatea.

Ciclosporina poate interfera cu numeroase medicamente care îi pot accelera sau încetini metabolizarea și, în consecință, pot determina modificări semnificative ale nivelului său seric. În cursul tratamentului cu aceste medicamente, precum și la oprirea lui este necesară o atentă monitorizare a nivelului seric al ciclosporinei pentru evitarea supra- sau subdozărilor (tabelul IV).

TABELUL IV

Medicamente care influențează nivelul seric și nefrotoxicitatea ciclosporinei

<i>Cresc nivelul Ciclosporinei</i>	<i>Scad nivelul Ciclosporinei</i>
<i>Blocanții canalelor de Ca</i>	
Diltiazem, Verapamil, Nicardipină	
<i>Antibiotice</i>	
Eritromicina, Ticarcilina, Doxycyclina, Fluconazol, Ketoconazol	Nafcilina, Trimethoprim-Sulfametoxazol injectabil, Isoniazida, Rifampicina
<i>Anticonvulsivante</i>	
	Fenitoina, Fenobarbital, Carbamazepina, Primidone
<i>Alte medicamente</i>	
Hormoni sexuali, Colchicina, Metoclopramid, Tamoxifen, Tacrolimus	Omeprazol, Sulfipiranzone
<i>Medicamente care cresc nefrotoxicitatea fără a modifica nivelul seric al Ciclosporinei</i>	
Aminoglicozide, Amfotericina B, Acyclovir, Ganciclovir AINS, Diuretice?	

Tacrolimusul -FK -506- (Prograf) a fost izolat 1984, în Japonia, dintr-un microorganism numit *Streptomyces tsukubaensis*. Este o macrolidă, insolubil în apă, acțiunea sa imunosupresivă constând în *inhibarea activării limfocitelor T, încă din stadiile precoce ale răspunsului imun*. Mecanismele de acțiune și efectele celulare ale medicamentului sunt similare cu ale Ciclosporinei, ambii agenți *inhibând activarea limfocitelor T IL-2 dependentă*. Tacrolimusul se leagă de o proteină citoplasmatică specifică FKBP (*FK-binding protein*) formând un complex heterodimeric asemănător celui dintre Ciclosporina A și ciclofilină. Acest complex interferează cu calea calciu-dependență de transmitere a semnalului intracelular, blocând calcineurina și inhibând, astfel, sinteza de IL-2. Tacrolimusul a fost considerat superior Ciclosporinei în prevenirea rejetului acut (rata de rejet 30,7% vs. 46,4%).

Toxicitatea și efectele adverse ale Tacrolimusului sunt asemănătoare Ciclosporinei, dar spre deosebire de Ciclosporină, Tacrolimusul nu produce hipertricoză și hipertrofie gingivală. Tacrolimusul este de asemenea utilizat cu succes la pacienții cu transplant renal care dezvoltă toxicitate la Ciclosporină (nefrotoxicitate, sindrom hemolitic uremic).

Azathioprina (Imuranul) este un analog purinic cu un mecanism de acțiune complex. Este metabolizat în ficat în 6-mercaptopurină și acid

6-thioinosinic, acești metaboliți *blocând sinteza de novo a purinelor și inhibând atât sinteza AND cât și ARN*. Dozele de menținere uzuale sunt de 1-3 mg/kg corp/zi, în administrare unică. Tratamentul cu Azathioprină necesită o monitorizare hematologică atentă, principalul său efect advers fiind depresia medulară, reversibilă, însă, la reducerea dozelor sau la întreruperea temporară a medicamentului. Alte efecte adverse notabile sunt toxicitatea hepatică și pancreatică. O interacțiune medicamentoasă foarte importantă este cea dintre Azathioprină și inhibitorii de xantin-oxidază (Allopurinol) care cresc semnificativ toxicitatea, în special medulară, a Imuranului. În cazul administrării concomitente a celor două medicamente este necesară o monitorizare atentă și reducerea dozei de Allopurinol la 25-50% din doza uzuală. În ultimii ani locul azathioprinei în protocoalele de transplant tinde să fie luat de Mycophenolat Mofetil, mai eficient în profilaxia rejetului acut, mai ales în primul an posttransplant, însă cu un cost mult mai ridicat.

Mycophenolat mofetil - mmf (cell cept) este un derivat antibiotic semisintetic introdus recent în schemele imunosupresive ale transplantului renal. MMF este un pro-drog, acționând ca imunosupresiv prin metabolitul său hepatic acidul mycophenolic. Acidul mycophenolic este *un inhibitor potent, selectiv, necompetitiv și reversibil al inozin-monofosfat dehidrogenazei (IMPDH)*. Prin inhibiția acestei enzime se realizează blocarea sintezei de novo a guanozinei și o depleție a nucleotidelor purinice. În consecință, *se blochează proliferarea limfocitelor B și T, scade formarea de limfocite T citotoxice, se suprimă formarea de anticorpi și scade activitatea moleculelor de adeziune*. Spre deosebire de Ciclosporina A și Tacrolimus, MMF nu este nefrototoxic. Utilizarea sa în două studii multicentrice, unul american și altul european, a dus la rezultate cu o înaltă semnificație statistică. În studiul european frecvența rejetului acut a fost de 17% pentru schemele cu 2 g/zi și de 14% pentru schemele cu 3 g/zi comparativ cu placebo unde rejetul acut a avut o frecvență de 46%. MMF a fost utilizat în asociere cu Ciclosporina A și corticosteroizi.

Efectele adverse ale tratamentului cu MMF constau în: tulburări gastrointestinale (greață, vomă, diaree, constipație, dureri abdominale), creșterea riscului pentru infecții (citomegalovirus, Candida, Aspergillus) și pentru neoplazii, mai ales limfoproliferări.

Sirolimusul (Rapamicina, Rapamun) este o macrolidă izolată din *Streptomyces hygroscopicus* care s-a dovedit în numeroase studii un imunosupresiv foarte eficient. Deși are structura asemănătoare Tacrolimusului și se leagă de aceeași proteină, FKBP, Rapamicina are mecanism de acțiune diferit, activitatea sa imunosupresivă neinteresând calea calcineurin-dependentă. Rapamicina acționează în faza secundară a răspunsului alloantigenic, întrerupând transducția semnalului declanșat de diverse citokine și factori de creștere asupra limfocitului T și împiedicând trecerea celulei din faza G1

(faza de celulă activată) în faza S (faza de sinteză AND) prin *blocarea a două enzime specifice TOR 1 și TOR 2 (targets of rapamicin)*. Spre deosebire de Rapamicină, inhibitorii de calcineurină blochează ciclul celular la trecerea din faza G0 (celula inactivată) la faza G1 (celula activată).

Rapamicina și inhibitorii de calcineurină (Ciclosporina și Tacrolimusul) au efect imunosupresiv sinergic putând fi folosite în asociere în schemele imunosupresive.

Principalele efecte adverse ale Rapamicinei sunt hiperlipemia, trombocitopenia, leucopenia și afectarea pulmonară. Important de remarcat este că medicamentul nu are potențial nefrototoxic.

Studiile efectuate pe animale au arătat că Rapamicina inhibă proliferarea și migrarea celulelor musculare netede, precum și leziunile vasculare specifice rejetului cronic, făcând astfel din Sirolimus o speranță în prevenirea și chiar recuperarea parțială a leziunilor de rejet cronic.

Cercetările actuale vizează introducerea în schemele imunosupresive de menținere a noi medicamente: leflunomidul, deoxispergualinul, mizoribinul.

Schemele imunosupresive în transplantarea renală sunt variate, în raport cu experiența echipei de transplant. În "Centrul de Chirurgie Urologică, Dializă și Transplant Renal" al Institutului Clinic Fundeni se utilizează protocoale diferite în funcție de tipul donatorului și de elementele de risc ale recipientului (tabelul V).

TABELUL V

Protocoale imunosupresive folosite în Centrul de Chirurgie Urologică, Dializă și Transplant Renal al Institutului Clinic Fundeni

Medicație	Donator viu		Donator cadavru
	Recipient cu risc scăzut	Recipient cu risc crescut	
<i>Inducție</i>			
Seruri antilinfocitare			ATG Fresenius 9 mg/kg corp intraoperator
Blocanți de receptori IL2		Simulect (Basiliximab) 20 mg i.v. la 2 h preoperator și 20 mg în ziua 4	
Metil-prednisolon	500 mg i.v. intraoperator, 500 mg i.v. în ziua 1 250 mg i.v. ziua 2 125 mg i.v. ziua 3	500 mg i.v. intraoperator, 500 mg i.v. în ziua 1 250 mg i.v. ziua 2 125 mg i.v. ziua 3	500 mg i.v. intraoperator 500 mg i.v. în ziua 1 250 mg i.v. ziua 2 125 mg i.v. ziua 3
<i>Menținere</i>			
CsA	6 mg/kg corp p.o.preoperator sau 2 mg/kg corp i.v. intraoperator, apoi 6 mg/kg corp/zi doza ajustată pentru nivel seric de 200-250 ng/ml	6 mg/kg corp p.o.preoperator sau 2 mg/kg corp i.v. intraoperator, apoi 6 mg/kg corp/zi doza ajustată pentru nivel seric de 200-250 ng/ml	Introdusă în momentul stabilizării funcției renale 6 mg/kg corp/zi doza ajustată pentru nivel seric de 200-250 ng/ml

TABELUL V (continuare)

Azathioprină	2,5 mg/kg corp p.o. preoperator, urmat de 2,5 mg/kg corp/zi cu scăderea treptată a dozei în primele 6 luni până la 1 mg/kg corp/zi sau		
MMF	2 g p.o. preoperator, apoi 2 g p.o. zilnic	2 g p.o. preoperator, apoi 2 g p.o. zilnic	2 g p.o. preoperator, apoi 2 g p.o. zilnic
Prednison	30 mg/zi din ziua 4 scăzând treptat doza până la 10 mg/zi*	30 mg/zi din ziua 4 scăzând treptat doza până la 10 mg/zi	30 mg/zi din ziua 4 scăzând treptat doza până la 10 mg/zi

* În cazul unei funcții stabile a grefei și a absenței rejetului acut se poate renunța la Prednison la un an de la transplant.

DISFUNCȚIA GREFEI RENALE: DIAGNOSTIC ȘI TRATAMENT

Majoritatea receptorilor de grefă renală au o evoluție favorabilă, însă riscul apariției disfuncției grefei este continuu pe toată perioada ei de supraviețuire. Etiologia și strategiile terapeutice ale disfuncției de grefă renală sunt diferite în funcție de timpul scurs de la transplantare. Astfel, în perioada posttransplant pot să apară:

- funcționarea întârziată (tardivă) a grefei, în perioada imediată transplantării;
- disfuncția precoce a grefei, în primele 2-3 luni posttransplant;
- disfuncția tardivă a grefei.

FUNCȚIONAREA ÎNTÂRZIATĂ A GREFEI

Funcționarea întârziată a grefei (*delayed graft function* - DGF) este considerată disfuncția apărută imediat posttransplant, de cele mai multe ori asociată cu oligo-anurie și cu necesitatea dializei. În aceste situații este important de evaluat corect funcția reziduală a rinichilor nativi și de cunoscut diureza pretransplant. Se consideră DGF menținerea mai mult de 1 săptămână posttransplant a unui nivel al creatininei serice de peste 4 mg%.

Principalele cauze ale disfuncției sunt: necroza tubulară acută, reducerea volumului intravascular, ocluzia arterială, tromboza venoasă, obstrucția ureterală, obstrucția vezicală sau a sondei urinare, fistula urinară, rejetul hiperacut sau nefrotoxicitatea acută.

Necroza tubulară acută (NTA) este cea mai obișnuită cauză de DGF, mai ales la transplantul de la cadavru. Ea este consecința unor injurii cauzate de ischemie și agravate de factori imuni și toxici. Producerea NTA este dependentă de o serie de factori legați de donator (vârsta, cauza morții cerebrale, patologie asociată), de pregătirea donatorului, de recoltarea și preservarea organului, precum și de statusul receptorului.

În timpul ischemiei, metabolismul celular continuă pe calea anaerobă, ceea ce duce la acumulări importante de acid lactic, la disfuncții ale pompei Na/K, edem și rupturi celulare, precum și la acumulări de radicali liberi de oxigen. Ca urmare a transplantării, rinichiul este supus așa-numitelor injurii de reperfuzie. Reintroducerea oxigenului în rinichiul ischemic, cu o înaltă concentrație a radicalilor liberi de oxigen are ca rezultat producerea de peroxizi și de anioni superoxid, care determină peroxidarea lipidelor din membranele celulare. Leziunile endoteliului vascular duc la eliberarea de molecule vasoactive responsabile de modificările hemodinamice specifice NTA. Rata filtrării glomerulare scade ca urmare a creșterii rezistenței renovasculare și scăderii permeabilității glomerulare. Obstrucția tubilor cu detritusuri celulare și creșterea presiunii intrarenale prin edem accentuează reducerea fluxului sanguin intrarenal. Fluxul sanguin prin cortexul renal este redus, dar scăderea relativă a RFG și a funcțiilor tubulare sunt mai importante, dând aspectul scintigrafic de "flux bun, excreție slabă". Unii autori sugerează că NTA duce la o mai bună exprimare a antigenelor de histocompatibilitate pe suprafața celulelor crescând astfel susceptibilitatea greșii pentru rejețul acut și cronic. Oxidul nitric pare, de asemenea, să aibă un rol cheie în ce privește legătura dintre leziunile de reperfuzie și cele de rejeț.

Regenerarea epiteliului renal după ischemie este mediată de o serie de factori de creștere și citokine, cum sunt factorul de creștere epidermică (EGF), factorul de transformare a creșterii β (TGF β), care facilitează apariția unui grad ușor de inflamație și fibroză care se regăsesc în leziunile de rejeț cronic.

Tratamentul NTA posttransplant constă în administrarea de diuretice de ansă (furosemid > 200 mg i.v.), dacă pacientul prezintă semne de hipervolemie, evitarea imunosupresivelor cu efect vasoconstrictiv (ciclosporina, tacrolimusul) și utilizarea inducției cu seruri antilimfocitare. Efectul benefic al dopaminei în doze de 1-5 $\mu\text{g}/\text{kg corp}/\text{min}$, utilizată de cele mai multe centre de transplant, este controversat. Eficiența îndoielnică au și analogii de prostaglandină E sau factorul natriuretic. Blocanții canalelor de calciu administrați preoperator atât donatorului, cât și receptorului sau în timpul anastomozei au efect favorabil. Aflați în faza a II-a a studiilor clinice, anticorpii monoclonali anti-ICAM 1 par să reducă semnificativ rata NTA.

ALTE CAUZE DE DISFUNCTIE A GREFEI ÎN PRIMA SĂPTĂMÂNĂ POSTTRANSPLANT

Reacțiile de rejet. În această perioadă pot apărea reacții de rejet *cu mediere atât umorală* (rejetul hiperacut și rejetul acut accelerat), *cât și celulară* (rejetul acut precoce).

Rejeturile pot apărea imediat după transplantare (*rejetul hiperacut*) sau în primele zile după intervenție (*rejetul acut accelerat*). Ambele tipuri de rejet sunt întâlnite la pacienții sensibilizați și *sunt mediate umoral prin anticorpi preformați ai receptorului împotriva antigenelor HLA ale donatorului*. Reacția de rejet este consecința unui răspuns imun anamnestic, iar la un nivel critic al anticorpilor se produce un rejet vascular ireversibil. Datorită testelor de *cross-match* efectuate fără excepție înaintea oricărei transplantări, aceste tipuri de rejeturi sunt foarte rare în prezent.

Pacienții sunt de obicei oligo-anurici, prezintă febră și sensibilitate a grefei. La investigarea scintigrafică nu se evidențiază captare la nivelul parenchimului, ceea ce impune diagnosticul diferențial cu o cauză mult mai frecventă de disfuncție a grefei din această perioadă, necroza tubulară acută.

Deoarece rejetul hiperacut este cauzat de anticorpi preformați, tabloul morfologic este caracterizat de prezența trombilor arteriali și glomerulari care conțin conglomerate de neutrofile. Interstițiul este edemațiat, cu zone de necroză parenchimatooasă și infarctizări a căror întindere este dependentă de timpul scurs de la trombozare la nefrectomie. Nu există un infiltrat inflamator vascular sau tubulointerstițial semnificativ. Imunofluorescența evidențiază fibrina în trombii intravasculari și imunoglobuline M, G și C3. În cazul diagnosticării unui rejet hiperacut este recomandat explantul.

Rejetul acut precoce mediat celular, cu infiltratul interstițial caracteristic și vasculită, poate fi detectat la sfârșitul primei săptămâni de la transplantare, dar în mod obișnuit apare mai târziu. El poate surveni pe o grefă afectată de NTA, condiție în care este dificil de diagnosticat clinic, deoarece pacientul este oligo-anuric. Din aceste motive, o grefă a cărei cauză de disfuncție este probabil necroza tubulară acută, trebuie biopsiată la intervale de 10 zile pentru a detecta o eventuală suprapunere a unui rejet acut precoce.

Cauze nonimunologice. Există o varietate de cauze nonimunologice care pot determina disfuncția sau chiar pierderea grefei în perioada imediată posttransplant.

- *Complicațiile vasculare*, cum sunt trombozele arteriale sau venoase duc, de obicei, la compromiterea definitivă a grefei. Ele sunt mai frecvent întâlnite la pacienții cu factori predispozanți, cum ar fi stările de hipercoagulabilitate sau vasculitele cu titruri înalte de anticorpi anticardiolipinici. Aceste complicații apar precoce, în câteva ore până la câteva zile de la

transplantare, dar pot apărea și mai târziu, la 2-3 luni de la intervenție. Formele precoce sunt de cele mai multe ori legate de tehnica chirurgicală, iar cele tardive sunt asociate de obicei episoadelor de rejet. Manifestările clinice constau în oprirea bruscă a fluxului urinar și creșterea rapidă a creatininei serice, asociate cu durere la nivelul grefei și mărirea volumului acesteia. Biologic apar trombocitopenie prin consum, hiperpotasemie și creșteri ale LDH. Investigarea Doppler și scintigrafia pot fi foarte utile în stabilirea diagnosticului.

- *Complicațiile urologice*, obstrucțiile sau fistulele urinare de la ureteroneocistostomie sau ca urmare a necrozelor de ureter pot determina alterarea funcției renale, cu durere în vecinătatea grefei și creșterea drenajului prin plaga operatorie. Diagnosticul de fistulă urinară este suspionat în prezența colecțiilor perinefretice sau drenajului persistent, dar, uneori, este necesară determinarea nivelului creatininei în fluidul drenat pentru a confirma diagnosticul.

COMPLICAȚIILE DIN PERIOADA PRECOCE POSTTRANSPLANT

Perioada precoce posttransplant este stabilită arbitrar ca fiind *primele 2-3 luni după externarea pacientului*, în care, cei mai mulți bolnavi au o funcție stabilă a grefei renale și un regim imunosupresiv constant. Principalele complicații ale acestei perioade sunt episoadele de rejet acut, toxicitatea acută la ciclosporină sau tacrolimus sau complicațiile chirurgicale.

Rejetul acut este un termen convențional utilizat pentru *descrierea răspunsului imun celular al recipientului la prezența grefei care are drept consecință leziuni inflamatorii și destructive, cu sau fără afectarea funcționalității grefei*. Există rejeturi acute fără modificări clinice sau biologice, exprimate numai histologic, așa-numitele rejeturi acute subclinice, care au un impact important asupra evoluției pe termen lung al grefei.

Incidența rejetului acut este de 40-50%, la pacienții cu triplă terapie și este maximă între prima săptămână și primele 3 luni posttransplant. Este singura formă de rejet cu potențial de reversibilitate completă, fiind cauză de pierdere a grefei în mai puțin de 5% din cazuri.

Semnele clasice de rejet acut, febră, sensibilitatea grefei, oliguria sunt din ce în ce mai rar întâlnite în prezent datorită regimurilor imunosupresive moderne. Cele mai multe rejeturi se manifestă prin creșteri asimptomatice ale creatininei serice.

Diagnosticul diferențial al rejetului acut se face, în principal, cu infecțiile posttransplant și cu toxicitatea medicamentoasă. Infecțiile bacteriene

ale plăgii, tractului respirator sau urinar pot apărea în primele săptămâni posttransplant și asociază febra și creșteri ale creatininei serice. Examenul fizic, examenle de laborator, în special bacteriologice, radiografia pulmonară pot tranșa diagnosticul.

Infecția cu CMV are, de asemenea, tablou clinic și biologic asemănător rejetului acut. De aceea sunt obligatorii determinările virusologice înaintea transplantării și profilaxia la categoriile de pacienți cu risc (D+/R-, pacienți tratați cu seruri antilinfocitare).

Toxicitatea medicamentoasă (ciclosporină sau tacrolimus) cât și rejețul acut pot produce disfuncția grefei, creștere ponderală și edeme (prin creșterea reabsorbției tubulare a sodiului), de obicei fără oligurie. Oliguria este întâlnită doar în formele foarte severe de rejet, apariția ei ridicând de obicei problema unor cauze anatomice.

Investigațiile imagistice pot fi utile pentru diagnosticul de rejet. În cazul rejetului acut ușor ecografia și scintigrafia pot fi normale. Modificările ecografice constau în creșterea volumului grefei, ștergerea diferențierii cortico-medulare, medulara hipocogenă, scăderea ecogenității sinusului renal, îngroșarea uroepiteliului. Indicele de rezistivitate poate fi crescut, dar este necaracteristic. Scintigrafic, rejețul se poate traduce printr-o întârziere a vizualizării grefei ca urmare a scăderii perfuziei, o captare parenchimatooasă slabă și o excreție întârziată.

Examenul histologic oferă diagnosticul de certitudine pentru rejețul acut. Momentul efectuării biopsiei și frecvența acestora sunt diferite de la un centru de transplant la altul. Astfel, multe centre tratează pe criterii clinice și de laborator prima disfuncție de grefă. Răspunsul favorabil confirmă diagnosticul, iar lipsa lui impune un diagnostic histologic. Unele protocoale insistă pe diagnosticul histologic, mai ales în cazul tratamentului cu seruri antilinfocitare, deoarece de multe ori rejețul poate fi confundat cu infecția CMV al cărei curs este agravat de această terapie.

Rejețul acut este un proces imun mediat celular, în cadrul căruia leziunile grefei sunt produse de limfocitele T citotoxice și de reacțiile de hipersensibilitate întârziată. În consecință, aspectul histologic este de infiltrat tisular cu limfocite T, monocite și macrofage. Aspectul leziunilor clasifică rejețul acut în rejet interstițial sau rejet predominant vascular. Infiltratul mononuclear interstițial poate avea grade variate de severitate. În cazurile severe, aceste celule invadează tubii și distrug epiteliul tubular determinând tubulita. Aproximativ 70-85% din episoadele de rejet sunt predominant interstițiale. Rejețul acut vascular este caracterizat prin inflamație endovasculară, cu sau fără extensia transmurală a reacției inflamatorii. Aceste leziuni sunt însoțite de grade diferite de inflamație interstițială. Formele vasculare reprezintă 15-30% din episoadele de rejet.

Unele rejeturi acute sunt însoțite de prezența în circulație a unor anticorpi orientați împotriva antigenelor HLA sau non-HLA ale donorului. Nu există un aspect histologic specific care să susțină participarea răspunsului imun umoral la producerea rejetului, dar prezența neutrofilelor în capilarele peritubulare, necroza fibrinoidă și tromboza glomerulară orientează către această patogeneză.

Pentru stabilirea unor strategii terapeutice și alocarea unei imunosupresii raționale s-au realizat mai multe clasificări ale leziunilor de rejet, dintre care cea mai cunoscută este clasificarea Banff revizuită de mai multe ori. Ultima *schemă Banff stabilește 3 tipuri de rejet acut*:

- *tipul I* - rejet tubulointerstițial fără arterită. Gradul *I A* reprezintă cazurile cu infiltrat interstițial semnificativ (> 25% din parenchim afectat) și focare de *tubulită moderată* (> 4 mononucleare pe secțiune tubulară sau pe grup de 10 celule tubulare). Gradul *I B* cu infiltrat interstițial semnificativ (> 25% din parenchim afectat) și cu focare de *tubulită severă* (>10 mononucleare pe secțiune tubulară sau pe grup de 10 celule tubulare);

- *tipul II* este rejetul vascular în cadrul căruia *tipul II A* reprezintă cazurile cu *arterită intimală moderată* și *tipul II B* rejecțiile cu *arterită intimală severă* care compromite > 25% din lumenul vascular ;

- *tipul III* se caracterizează prin *arterita transmurală* și/sau leziuni fibrinoide, precum și necroza celulelor musculare netede ale mediei.

Leziunile inflamatorii moderate sunt considerate "de graniță" sau suspiciune de rejet.

Tratamentul rejetului acut. Medicația de întreținere are rolul de a preveni producerea și eliberarea de mediatori, precum și activarea celulară. Odată declanșată reacția de rejet (producere, eliberare de mediatori, activare celulară) medicația de întreținere devine inefficientă în oprirea acestui proces. În consecință se impune utilizarea unui alt tip de medicație care interferează cu noile mecanisme patogenice declanșate.

Pentru tratamentul primului rejet acut celular se utilizează *corticosteroidii* în doze mari administrați intravenos (Metilprednisolon, i.v., 1 g /zi × 3 zile sau 500 mg/zi × 5 zile etc.). 2/3 din rejecțiile acute sunt corticosteroizibile. *Anticorpii antilimfocitari policlonali (ATG/ALG) sau monoclonali (OKT3)* utilizați ca primă opțiune terapeutică la primul rejet sunt eficienți, dar din cauza efectelor adverse și costurilor ridicate sunt preferați, totuși, corticosteroidii.

Anticorpii antilimfocitari sunt recomandați pentru tratamentul episoadelor de rejet acut sever (Banff III), a rejecțiilor recurente, a rejecțiilor corticorezistente și la pacienții cu contraindicații de folosire a corticosteroidilor.

Toxicitatea acută la ciclosporină și tacrolimus. Mecanismele prin care aceste medicamente produc toxicitate renală sunt cele de *vasoconstricție renală, reversibilă, dependentă de doză, predominant pe arteriola aferentă.* Coeficientul de ultrafiltrare glomerulară scade, probabil ca urmare a creșterii contractilității celulelor mezangiale. Aspectul clinic este de disfuncție prerenală, în faza acută funcția tubulară fiind intactă. Ca urmare a acestor modificări, ciclosporina și tacrolimusul pot produce creșteri tranzitorii și reversibile ale nivelului creatininei. Aceste creșteri sunt dependente de doza și de nivelul seric al medicamentelor.

Nefrotoxicitatea poate apărea la nivele serice aparent scăzute ale medicamentelor, iar prezența sa nu exclude rejețul. În practica clinică creșterile moderate ale creatininei, asociate cu nivele serice înalte ale ciclosporinei sau tacrolimusului sunt sugestive pentru toxicitate, în timp ce deteriorarea funcției renale în prezența unor nivele serice scăzute ridică suspiciunea de rejeț. Toxicitatea la ciclosporină este, de obicei, reversibilă în 24-48 de ore de la reducerea dozei, în timp ce toxicitatea tacrolimusului este mai greu reversibilă.

Aspectul histologic al nefrotoxicității acute este similar pentru ambele medicamente, exprimându-se ca o variantă de NTA cu necroza celulelor tubulare și dilatație importantă a lumenului tubular, fără modificări importante ale marginii în perie. Trăsătura caracteristică, dar nu întotdeauna prezentă este vacuolizarea izometrică a citoplasmei celulelor tubulare proximale, care tinde să intereseze pe parcurs întreg tubul. Poate exista un grad moderat de edem, dar fără infiltrat inflamator important și fără tubulită. Nu există anomalii glomerulare, dar există hipertrofie musculară arteriolară și o lărgire a aparatului juxtaglomerular.

Complicațiile chirurgicale sunt, în general, vasculare sau urologice.

Trombozele arteriale sau venoase au tabloul clinic și imagistic clasic.

Stenoza de arteră renală apare în general tardiv posttransplant și se caracterizează prin apariția sau agravarea HTA, precum și prin creșterea valorilor retenției azotate la tratamentul cu IEC. Diagnosticul de certitudine este pus de ecografia Doppler sau angiografie. De cele mai multe ori stenozele pot fi corectate prin dilatare percutanată.

Obstrucția ureterală se manifestă prin durere la nivelul greței, iar ecografic prin hidronefroză; poate fi evidențiată mai fidel prin pielografie anterogradă. Cheagurile de sânge și problemele tehnice de implantare sunt principalele cauze de obstrucție. Fibroza ureterală secundară ischemiei sau rejețului poate fi și ea o cauză de obstrucție intrinsecă. Obstrucțiile extrinseci sunt determinate de cuduri ureterale sau fibroză periureterală secundară limfocelulelor sau reacțiilor de rejeț. Obstrucțiile intrinseci sunt rezolvate, de obicei, endourologic, iar cele extrinseci percutanat sau prin chirurgie deschisă.

Limfocelele sunt determinate de acumulări de limfă ca urmare a interesării, în timpul intervenției, a vaselor limfatice din zonă. De obicei se dezvoltă în primele săptămâni posttransplant, iar cele mai multe dintre ele sunt mici și asimptomatice. Tratamentul este necesar doar în cazul limfocelelor mari sau a acelor care, prin poziție, determină simptomatologie (obstrucție ureterală, compresie pe vasele iliace), de cele mai multe ori recurgându-se la drenaj percutan.

DISFUNCȚIA TARDIVĂ A GREFEI

Disfuncția tardivă a grefei (după primul an de la transplantare) are cauze multiple și, de obicei, intricate (tabelul VI). Recăderea bolii de bază, cu mecanism imunologic sau nu, poate fi o cauză de pierdere a grefei pe termen lung.

TABELUL VI

Cauzele disfuncției tardive a grefei

<i>Cauze imunologice</i>	<i>Cauze nonimunologice</i>
Rejetul acut	Funcționare tardivă a grefei
Imunizare prealabilă	Incongruența între masa nefronală a grefonului și necesitățile de epurare ale receptorului (nefron "dose")
Imunosupresie inadecvată	HTA
	Hiperlipemia
Noncompliance la medicație	Infecția CMV
	Toxicitatea la ciclosporină și tacrolimus

Rejetul cronic este un termen frecvent utilizat, dar care tinde să fie înlocuit de un altul, mai puțin specific, dar mai corect, acela de *nefropatie cronică a allogreiei*. Această nomenclatură reflectă tocmai participarea la pierderea grefei nu numai a factorilor imuni, ci și a celor non-imuni, antigen-independenți.

Disfuncția tardivă a grefei este consecința acțiunii combinate a factorilor imuni și nonimuni, care, în timp, duc la leziuni ireversibile ale grefei și implicit la pierderea acesteia.

Factorii imuni: 1. *Rejetul acut.* Numeroase studii retrospective au arătat că episoadele de rejet acut sunt factorii predictivi cu cea mai înaltă semnificație pentru dezvoltarea nefropatiei cronice a grefei. În unele studii chiar un singur episod de rejet acut în primele 2 luni posttransplant poate fi un predictor important pentru pierderea grefei. Episoadele multiple sau tardive de rejet sunt cu atât mai nefaste în ce privește supraviețuirea grefei pe

termen lung. Este estimat că $1/2$ din timpul de supraviețuire al grefei este de 13 ani în cazul absenței episoadelor de rejet și de 6 ani pentru grefele cu mai mult de 1 episod de rejet acut. Există, însă, studii prospective, cu protocoale ce conțin imunosupresive noi (micophenolat, tacrolimus) în care s-a constatat o reducere semnificativă statistic a ratei rejetului acut, dar în care supraviețuirea grefei la 3 ani și respectiv 2 ani nu a fost ameliorată. De aici s-a tras concluzia că nu toate episoadele de rejet au impact pe termen lung. Se pare că revenirea funcției renale, după rejetul acut, la valorile anterioare lui este un factor de prognostic bun.

2. *Histocompatibilitatea.* O bună compatibilitate receptor/donator are o influență favorabilă atât la transplantul de la donator viu cât și de la cadavru. Transplanturile de la donatori vii identici HLA au $1/2$ din perioada de supraviețuire a grefei de 22,7 ani comparativ cu 13,1 ani cele de la donatori vii semiidentici. Importanța histocompatibilității este evidentă și în cazul transplantului de la cadavru. Astfel, transplanturile cu 0 *mismatch-uri* au o rată de supraviețuire la 5 ani de 80% și un timp de semi-viață de 13 ani, în timp ce, în cazul *mismatch*-ului complet, aceiași parametri se reduc la 50% și, respectiv, 8 ani.

3. *Non-compliance și imunosupresia suboptimală.* La apariția fiecărui episod de rejet acut trebuie luată în calcul și o eventuală noncompliance a pacientului. Studii efectuate cu ciclosporină au arătat că pacienții cărora li se administrează doze mari asociate cu nivele serice înalte ale medicamentului au evoluție mai bună pe termen lung decât pacienții cu doze mici și niveluri scăzute. De asemenea întreruperea corticosteroizilor poate avea efecte nefavorabile pe termen lung.

Factorii nonimuni. Conceptul de "nefron dose" se referă la raportul nefavorabil dintre nefronii funcționali transplantați și necesitățile receptorului, ceea ce crește susceptibilitatea de pierdere a grefei pe termen lung ca urmare a hiperfiltrării. Cantitatea de nefroni funcționali are o valoare absolută legată de proveniența grefei (donator tânăr sau vârstnic, femeie sau bărbat etc.), dar și una relativă legată de evenimentele perioperatorii (timp de ischemie prelungiți, NTA).

Ceilalți *factori nonimuni*, HTA, dislipidemia, infecția CMV sunt prezentați la capitolele "Complicații medicale" și "Complicații infecțioase".

Histologic rejetul cronic se caracterizează prin fibroză intimală arterială, cu infiltrate mononucleare și cu îngroșarea pereților vasculari, rupturi ale laminei elastice interne și îngustări ale lumenelor vasculare. Sunt asociate variate grade de atrofi tubulară și fibroză interstițială. Glomerulii pot fi normali, ischemici sau pot prezenta leziunile specifice glomerulopatiei de

transplant: capilare cu dublu contur, lărgirea mezangiului, cu hipercelularitate moderată, mezangioliză și leucocite în lumenele capilare. Uneori poate fi prezentă și glomeruloscleroza segmentară. În imunofluorescență pot fi observate depozite de Ig M, complement și fibrină în pereții capilari. Glomerulopatia de transplant confirmă rejețul cronic chiar în absența leziunilor arteriale. Leziunile arteriale și cele glomerulare tind să aibă o dispoziție focală și pot scăpa uneori biopsiei. Diagnosticul diferențial histologic este dificil între nefroangioscleroză, toxicitate cronică la ciclosporină sau tacrolimus și leziunile de rejeț cronic.

Toxicitatea cronică la ciclosporină și tacrolimus este caracterizată prin fibroză interstițială, cu benzi cortico-medulare asociate cu atrofiie tubulară și inflamație minimă. Arterele au aspect normal, dar arteriolele prezintă hipertrofia musculară. Glomerulii sunt nemodificați sau prezintă leziuni ischemice minime.

Clinic, rejețul cronic se caracterizează printr-un declin progresiv și ireversibil al funcției renale, la pacienți cu episoade multiple sau tardive de rejeț acut, în urma cărora funcția renală a fost incomplet recuperată. Pot fi asociate HTA și proteinuria (1-3 g/zi) care uneori poate ajunge la rang nefrotic, rejețul cronic fiind principala cauză de sindrom nefrotic pe grefa renală. Evoluția rejețului cronic de la debutul clinic până la necesitatea substituției renale poate varia de la luni până la ani.

Rejețul cronic nu beneficiază de tratament specific. Un bun control al tensiunii arteriale, în special cu IEC sau blocanți ai receptorilor de angiotensină, al dislipidemie și un regim imunosupresiv adecvat pot ameliora evoluția leziunilor. Rămâne de confirmat în timp eficiența unor medicamente ca micophenolat mofetilul sau rapamicina în stabilizarea sau reversibilitatea parțială a leziunilor de rejeț cronic.

COMPLICAȚIILE INFECȚIOASE ALE TRANSPLANTULUI RENAL

Infecțiile sunt cauza majoră de morbiditate în transplantul renal, 50% din bolnavii transplantați prezentând în primul an infecții cu importanță clinică. Mortalitatea cauzată de infecții s-a redus mult în ultimii 10 ani datorită îmbunătățirii protoalelor imunosupresive și a modalităților noi de diagnostic și tratament. Rata deceselor prin infecții s-a redus de la 40% în anii '60, la 5-10% în anii '70, ajungând în anii '90 la 0,5%.

FACTORI DETERMINANȚI AI INFECȚIILOR LA BOLNAVII TRANSPLANTAȚI

Riscul de infecții la pacienții transplantați este rezultatul interacțiunii dintre doi factori: expunerea epidemiologică și statusul imunosupresiv al pacientului.

Expunerea epidemiologică: 1. *Expunerea comunitară* se referă la infecții specifice anumitor zone geografice, cu caracter endemic, cum sunt micozele (*Blastomyces dermatidis*, *Coccidioides immitis*, *Histoplasma capsulatum*), infecțiile cu micobacterii (*M. tuberculosis*) sau infecțiile digestive cu bacterii, virusuri sau paraziți (*Salmonella* spp., *Campylobacter jejuni*, virusuri enterice, *Strongyloides stercoralis*). Acești germeni pot genera la pacienții imunosupresați infecții localizate sau diseminate severe.

Strategia de prevenire a acestor infecții include: evitarea expunerii, IDR PPD, sterilizarea purtătorilor de *Strongyloides* anterior transplantării, vaccinare antigripală etc.

2. *Expunerea nosocomială* are în vedere două aspecte: flora de salon și flora la care este expus pacientul în sălile de operație, cateterism, terapie intensivă. Contaminarea pacientului în sălile de intervenție este mai frecventă, dar contaminarea de salon este mai dificil de detectat din cauza statusului imunosupresiv al pacientului care permite apariția a variate infecții cu oportuniști.

O serie largă de germeni sunt vehiculați de la "om la om", în special prin mâinile personalului: *Staphylococcus aureus* rezistent la meticilină, *Enterococcus faecium* vancomicino rezistent. *Clostridium difficile*, bacili gram-negativi multiplu rezistenți la antibiotice au un impact important asupra pacienților imunosupresați. Infecția cu *Pneumocystis carinii* se pare că are aceeași cale de transmitere, interumană, germele putând fi vehiculat între pacienții imunosupresați.

Statusul imunosupresiv al pacientului este determinat de o varietate de factori, dintre care cei mai importanți sunt: terapia imunosupresivă administrată, problemele tehnice legate de intervenția chirurgicală (țesuturi devitalizate, colecții, necesitatea drenajului prelungit), prezența unuia sau mai multor virusuri imunomodulatoare (CMV, VHB, VHC, EBV, HIV). Impactul virusurilor imunomodulatoare asupra statusului imunosupresiv al recipientului de transplant este evidențiat de un studiu recent, care a arătat că peste 90% din infecțiile cu oportuniști apar la pacienții infectați cu unul sau mai multe astfel de virusuri.

Spectrul și frecvența infecțiilor sunt diferite în funcție de momentul transplantării, existând astfel un "calendar" al infecțiilor posttransplant

divizat în 3 perioade: prima lună posttransplant, intervalul 1-6 luni și după 6 luni de la transplantare.

Infecțiile din prima lună posttransplant. În această perioadă pot apărea 3 tipuri de infecții:

1) *Infecții ale recipientului anterioare transplantului*, care nu au fost tratate eficient, fiind exacerbate de intervenția chirurgicală, anestezie și imunosupresie. Din această categorie cele mai frecvente sunt infecțiile pulmonare și cele de acces vascular. Pentru evitarea acestor complicații se impune eradicarea tuturor focarelor infecțioase anterior transplantării.

2) A doua categorie de *infecții caracteristice acestei perioade sunt infecțiile bacteriene* (mai ales cu germeni gram negativi și Stafilococ auriu) sau fungice (Candida) având ca origine infecții sistemice nedetectate ale donatorului sau contaminarea în timpul manipulării organului. Rezultatul final poate fi *infecția liniilor de sutură vasculară și rupturi catastrofale de anevrisme micotice*. Mai rar, există riscul de transmitere prin intermediul grefei a unor infecții fungice sau a unei tuberculoze metastatice.

3) Mai frecvente sunt însă *infecțiile aparținând celei de a treia categorii*: infecții ale plăgii chirurgicale, ale acceselor vasculare, ale cateterelor de drenaj și infecțiile pulmonare. Acest tip de infecții are o pondere de 95% din totalul complicațiilor infecțioase din această perioadă. Spectrul microbial al infecțiilor din această perioadă este similar cu cel al bolnavilor neimunosupresați cu intervenții chirurgicale comparabile. Antibioterapia profilactică (24-48 de ore sau doză unică de cefazolin sau ampicilină/sublactam), reguli stricte de asepsie/antisepsie în timpul intervențiilor chirurgicale pot scădea riscul infecțios. Infecțiile cu germeni oportuniști sunt neobișnuite acestei perioade, deși dozele de imunosupresive sunt mari, statusul net imunosupresiv nu este atât de influențat încât să le justifice. Apariția lor este consecința unei expuneri excesive, impunând investigarea epidemiologică a florei ambientale.

Infecțiile din lunile 1-6 posttransplant pot avea una din următoarele 3 cauze:

1) *Infecții trenante din prima lună*, majoritatea întreținute de probleme tehnice (fistule urinare care necesită drenaj prelungit sau nefrostomie etc.).

2) *Infecții active cu virusuri imunomodulatoare*: CMV, EBV, VHB, VHC, HIV. Infecția cu virus citomegalic este responsabilă de mai mult de 70% din stările febrile din această perioadă.

3) *Infecții cu germeni oportuniști*: P. carinii, L. monocytogenes, Aspergillus spp., Nocardia. Aceste infecții apar în absența unei expuneri excesive, din cauza statusului imunosupresiv înalt la care se ajunge în această

perioadă și efectului imunomodulator viral. 90% din infecțiile cu oportuniști se întâlnesc la bolnavii infectați cu unul sau mai multe virusuri imunomodulatoare.

În această perioadă, profilaxia anti-CMV și administrarea de doze mici de trimethoprim - sulfamethoxazol (Biseptol) pot reduce semnificativ riscul de infecții. Profilaxia cu trimethoprim - sulfamethoxazol este esențială pentru eliminarea riscului de urosepsis, de infecții cu *P. carinii*, *L. monocytogenes*, *Nocardia asteroides* și, probabil, de *Toxoplasma gondii*.

Infecțiile după 6 luni de la transplant. După 6 luni de la transplantare pacienții pot fi împărțiți în 3 grupe de risc infecțios: prima categorie reprezintă majoritatea recipienților de transplant (70-80%), cu greafă funcțională, imunosupresie de menținere, fără infecții virale cronice. La acești pacienți riscul de infecție și spectrul microbial sunt asemănătoare populației generale, virusurile respiratorii comunitare fiind principala cauză de infecție.

Al doilea grup (aprox. 10% dintre pacienți) au infecții virale cronice, care, în lipsa unei terapii eficiente duc inexorabil la insuficiențe organice terminale (în cazul infecțiilor VHC, VHB, ciroza hepatică), neoplazii (carcinom hepatocelular asociat infecțiilor cu VHB, VHC, limfoproliferări cauzate de EBV) sau sindroame de imunodeficiență severă în infecțiile cu HIV.

Al treilea grup (aproximativ 10% din pacienți) au grefa cu funcție precară și necesită imunosupresie masivă pe termen scurt și lung (episoade repetate de rejet acut); aceștia asociază frecvent infecții virale cronice și au un risc înalt de infecții cu oportuniști (*P. carinii*, *L. monocytogenes*, *N. asteroides*, *Cryptococcus neoformans*). Unele centre de transplant recomandă la acești pacienți profilaxia continuă, tot timpul vieții, cu trimethoprim - sulfamethoxazol și, eventual, profilaxie cu fluconazol.

EVALUAREA STATUSULUI INFECȚIOS ÎNAINTEA TRANSPLANTĂRII

Regula principală în ce privește infecțiile la transplantăți este identificarea și eradicarea, anterior transplantării, a tuturor focarelor tratabile ale potențialului receptor.

Este importantă evaluarea: pulmonară, a tractului urinar, a tegumentelor și mucoaselor, a tractului digestiv, și a potențialelor bacteriemii.

Bacteremiile asociate cu hemoculturi pozitive au de cele mai multe ori, ca punct de plecare accesul vascular și asemănător și bacteriemiiilor la donator, au risc major de infecție a suturilor vasculare, reprezentând o contraindicație absolută a transplantării.

Afectarea pulmonară infecțioasă, chimică (prin aspirație) sau infarctul pulmonar, cresc riscul pacientului pentru infecții cu germeni gram negativi sau fungi.

Infecțiile urinare active vor fi eradicat anterior transplantării, iar la nevoie se poate recurge la nefrectomie.

Tractul intestinal va fi investigat în vederea depistării diverticulozei colonice și vor fi luate măsurile corespunzătoare (vezi cap. Evaluarea pre-transplant a recipientului).

Mai dificilă este evaluarea infecțiilor cronice, care nu pot fi eradicat pretransplant cum sunt tuberculoza, hepatitele și infecția HIV.

Tuberculoza. Pacienții transplantați au un risc de tuberculoză de 50 de ori mai mare decât populația generală. Incidența maximă după primul an de la transplant este de 1-4% în țările dezvoltate și de 11,5% în țările în curs de dezvoltare. Cea mai frecventă este forma pleuro-pulmonară (55%), o incidență crescută având, însă, și formele diseminate.

Tuberculoza activă trebuie eradicată înainte de transplantare. Mai dificilă este decizia de a transplanta un pacient IDR PPD pozitiv, fără semne de boală activă, deoarece tuberculostaticile majore sunt hepatotoxice și urmează a fi administrate unor pacienți în rândul cărora hepatitele au deja o incidență crescută. O altă problemă este reprezentată de interacțiunile acestor substanțe cu medicația imunosupresivă (ciclosporină, tacrolimus), tuberculostaticile influențând nivelul seric al imunosupresivelor și având efect hepatotoxic aditiv în combinație cu acestea.

În raport cu o serie de factori de risc s-au stabilit indicațiile de tratament tuberculostatic pentru prevenirea reactivărilor. Factorii de risc reținuți sunt: conversia recentă la tuberculină, malnutriția, alte boli imuno-deprimante, antecedentele de tuberculoză activă, sechele radiologice de TBC pulmonară.

Prezența unui factor de risc recomandă tratamentul cu Isoniazidă 9-12 luni. Acumularea a mai mult de 2 factori de risc are ca indicație tratamentul combinat cu Isoniazidă și Rifampicină 9-12 luni.

Hepatitele. Nivelul replicării virale la recipienti Ag HBs pozitivi sau ARN-VHC pozitivi, este crescut posttransplant ca urmare a tratamentului imunosupresiv, acești pacienți având risc crescut de evoluție accelerată spre ciroză hepatică și carcinom hepatocelular. La 10 ani de la transplantare evoluează la ciroză hepatică terminală 50% din transplantații VHB pozitivi și 15-20% din cei pozitivi pentru VHC. Deși perspectivele terapeutice sunt promițătoare pentru infecția cu VHB (Lamivudină, Famciclovir), posibilitățile terapeutice sunt limitate în infecția VHC (Ribavirina).

Este recomandată, pretransplant, o evaluare virusologică, eventual histologică, precum și informarea pacientului despre posibila evoluție accelerată a bolii hepatice. Vor fi excluși de la transplantare pacienții cu ciroză constituită.

SIDA. În primii ani de la depistarea infecției HIV au fost transplantați renal și pacienți HIV pozitivi. Evoluția bolnavilor HIV pozitivi transplantați renal a fost variabilă: 1/3 decese în primele 6 luni prin infecții cu germeni oportuniști, 1/3 dintre pacienți au rămas asimptomatici, cu grefa funcțională la 5-6 ani de la transplant, 1/3 au avut o evoluție bună 2-3 ani posttransplant, decedând apoi, rapid, prin SIDA. Majoritatea centrelor optează însă pentru menținerea pe dializă a acestor pacienți.

Infecția cu virus citomegalic (CMV). CMV este unul dintre cele mai importante virusuri din patologia infecțioasă a transplantului. Infecția cu CMV poate avea consecințe variate ca urmare a efectelor directe și indirecte pe care le poate produce.

Efectele directe sunt: hematologice (mononucleoză, leucopenie, trombocitopenie), pulmonare (pneumonie), digestive (ulcerații gastrointestinale, hepatită, pancreatită), oculare (corioretinită).

Printre *efectele indirecte* importante sunt imunomodularea și, posibil, ateroscleroza.

Efectul imunomodulator este uneori mai important decât infecția în sine, CMV producând o scădere a reactivității organismului și predispunând la infecții cu diverși germeni oportuniști (*P. carinii*, *Candida*, diverse tulpini bacteriene). Totodată CMV joacă un rol important în patogeniza leziunilor grefei renale (glomerulonefrită, nefropatie interstițială, favorizant al rejetului acut și cronic), ca și în bolile limfoproliferative posttransplant.

Modalități de transmitere. Infecția cu CMV se poate prezenta la recipientului de transplant ca infecție primară, infecție reactivată și suprainfecție:

- infecția primară apare când un recipient seronegativ primește un organ de la un donator cu infecție latentă CMV (D+/R-), cu reactivarea ulterioară a virusului și boală sistemică diseminată după transplantare. Riscul de infectare al recipientului este de 90% din cazuri, iar cel de boală activă de 50-65%;

- infecția reactivată se caracterizează prin reactivarea virusului propriu al unui recipient seropozitiv care primește un organ seropozitiv sau seronegativ. Riscul de boală activă în condițiile imunosupresiei convenționale (fără seruri antilinfocitare) este de 10-15% din cazuri. Se estimează că 70-80% din recipientii de transplant au serologie pozitivă pentru CMV;

- suprainfecția: în cel puțin 50% din cazurile în care se transplantează un organ seropozitiv la un recipient seropozitiv (D+, R+) are loc o reactivare și diseminare a virusului de la donator, determinând boala activă în 20-40% din cazuri. Această situație (D+, R+) se întâlnește la 25% din transplanturile efectuate.

Caracteristicile CMV. CMV este un virus din grupul Herpes și are trei caracteristici importante în ce privește mai ales patogeneza manifestărilor din transplantul renal:

1) Latența: odată contactată, infecția cu CMV rămâne definitivă cu potențial de reactivare prin citokine pro-inflamatorii. TNF elaborat ca răspuns la diverse evenimente (rejeturi, administrare de seruri antilimfocitare sau sepsis) pare a fi mediatorul cheie în reactivarea CMV din starea de latență. Unele medicamente sunt incriminate în reactivarea virusului: Azathioprină, Mycophenolat Mofetilul, Ciclofosfamida, Ciclosporina, Tacrolimusul, Rapamycină, Prednisonul par a nu avea potențial de reactivare. Medicamentele imunosupresive au, însă, importanța diferită pe virusul deja replicativ. Astfel, Ciclosporina și Tacrolimusul sunt amplificatori extrem de potenți ai replicării virale, celelalte imunosupresive având acțiune mai puțin semnificativă.

2) Localizarea intracelulară face ca celulele infectate să fie răspunzătoare atât de transmiterea virusului între indivizi (prin contact intim, transfuzii sau transplant) cât și de boala diseminată individuală. Răspunsul imun împotriva CMV este mediat prin limfocite T citotoxice virus-specifice HLA restrictive. În ce privește răspunsul imun umoral asocierea virus-celulă face relativ inefficient acest tip de imunitate. Ca urmare a HLA-ului diferit, grefa renală devine, probabil, un sediu privilegiat de replicare al virusului.

3) Oncogenitatea: riscul limfoproliferărilor asociate EBV este de 7 ori mai mare la pacienții infectați cu CMV, probabil datorită numeroșilor mediatori eliberați în cursul infecției.

Diagnostic. Infecția CMV poate fi detectată direct, prin izolarea virusului însuși, prin detectarea antigenelor specifice sau a acizilor nucleici virali (ADN, ARNm).

Virusul poate fi izolat din diverse fluide biologice, dar uzual sunt folosite sângele și urina.

Prin cultura clasică rezultatele sunt disponibile în cel puțin 7 zile, apreciindu-se efectul citopatic al virusului pe culturi de fibroblaști. Antigenele virale sunt detectate în imunofluorescență, utilizând anticorpi monoclonali.

Determinarea antigenemiei CMV (PP65) este cel mai util test pentru detectarea virusului în sânge. Utilizând anticorpi monoclonali specifici orientați împotriva antigenului PP65, prin tehnica imunoperoxidazei, sunt detectate și numărate celulele infectate. Tehnica este foarte rapidă (< 24 ore) și are o sensibilitate de 89% și o specificitate de 100%.

Detectarea acizilor nucleici CMV se realizează prin tehnici de biologie moleculară. AND-ul CMV leucocitar poate fi determinat prin PCR (*polymerase chain reaction*) cu primeri specifici permițând astfel identificarea secvențelor genomice ale CMV. Sensibilitatea metodei este înaltă (95-100%), dar specificitatea este joasă (33%).

Testele serologice utilizează tehnica ELISA clasică. Anticorpilor identificați sunt orientați împotriva capsinei, matrixului și/sau proteinelor nucleare. Anticorpilor de tip Ig M indică, de obicei, o infecție primară sau o reinfecție cu o tulpină nouă. Prezența Ig G indică seropozitivitatea, iar un titru crescut de Ig G (>4 ori), este marker de infecție, dar este de obicei un indicator tardiv.

Prevenirea infecției cu CMV se realizează în funcție de caracteristicile virusologice donator/recipient:

- Pacienți cu risc crescut: D+/R-: ganciclovir i.v., 5 mg/kg corp/zi × 7 zile, apoi p.o., 1 g × 3/zi 3 luni, ± imunoglobuline anti CMV.

- *Recipient tratat cu seruri antilinfocitare*: ganciclovir i.v., 5 mg/kg corp/zi pe durata tratamentului cu seruri antilinfocitare, apoi p.o., 1 g × 3/zi 3 luni.

- *Pacienți cu boala CMV pentru prevenirea recidivelor*: a) infecție primară (D+/R-) ganciclovir i.v., 5 mg/kg corp la 12 ore până la scăderea viremiei (minimum 3 săptămâni), apoi p.o. 1 g × 2/zi 4 luni; b) pacienți seropozitivi: ganciclovir i.v., 5 mg/kg corp la 12 ore, 3 săptămâni, apoi ganciclovir p.o. 1 g × 2/zi 2 luni.

- Pacienți cu risc scăzut: pacienți seropozitivi netratați cu seruri antilinfocitare: a) fără profilaxie; b) Acyclovir, 600-1 200 mg/zi (profilaxia infecțiilor cu alte virusuri herpetice).

Infecția cu virus Ebstein-Barr (EBV). EBV este un virus ubicitar, aparținând familiei Herpes. La fel ca și CMV este un virus latent care, odată contactat, se cantonează în limfocitele B, devenind greu accesibil sistemului imun.

Clinic, determină sindrom mononucleozic, dar importanța sa majoră la pacienții transplantați este implicarea în patogeneza limfoproliferărilor posttransplant. Suspiciunea de limfoproliferare este susținută de prezența la un pacient transplantat a febrei de origine neprecizată, a sindromului mononucleozic, a manifestărilor gastro-intestinale și neurologice, a disfuncției hepatice. Important de menționat este absența, în cele mai multe cazuri, a adenopatiilor.

Atitudinea terapeutică în condițiile limfoproliferărilor posttransplant constă în scăderea dozelor de imunosupresive (mai ales Ciclosporina,

Tacrolimusul, seruri antilimfocitare) și chiar renunțarea la această terapie. Se recomandă trecerea pacientului pe dializă, terapie antivirală, chimioterapie specifică și imunoterapie.

COMPLICAȚIILE MEDICALE ALE TRANSPLANTULUI RENAL

Introducerea succesivă în ultimele două decenii a unor agenți imunosupresivi din ce în ce mai perfecționați au îmbunătățit în mod substanțial rata de supraviețuire a grefei pe termen scurt. În ciuda acestor progrese, rezultatele pe termen lung și mediu nu au suferit o îmbunătățire la fel de spectaculoasă. Deși posibilitățile de investigare și tratare a bolnavilor transplantați au evoluat, în același timp, s-au adăugat condiții comorbide (includerea pacienților diabetici și ridicarea mediei de vârstă a receptorilor). Mortalitatea în a doua decadă după transplant a ajuns la 3-4% pe an, în timp ce rata de pierdere a grefelor a fost de 2-3% anual. Cauzele majore de deces sunt:

- boala vasculară aterosclerotică;
- infecțiile;
- insuficiența hepatică;
- bolile maligne.

Rejetul cronic este cauza principală a declinului funcției renale și a pierderii grefei pe termen lung; de asemenea recurența bolii renale sau acțiunea factorilor nonimunologici (nefrotoxicitatea cronică la ciclosporină și tacrolimus, hipertensiunea, hiperfiltrarea) își aduc contribuția nefastă la pierderea progresivă a grefei.

BOLILE CARDIOVASCULARE

Boala ischemică coronariană (BIC). Transplantarea pacienților diabetici și a celor cu vârste din ce în ce mai înaintate a crescut incidența bolilor cardiovasculare. Grupul de bolnavi cu acest tip de patologie sunt bătrâni, diabetici, cu niveluri de colesterol mai ridicate, fumători și cu un număr mai mare de rejeturi acute în istoric (primind în consecință o cantitate mai mare de corticosteroizi). De asemenea statusul cardiovascular al recipientului este foarte important, cei cu boală ischemică coronariană pretransplant având un risc relativ de 5,4% de a dezvolta BIC față de cei neafecțați în prealabil. Investigarea și tratarea acestor bolnavi sunt similare cu a celor netransplantați.

Boala cerebrovasculară și vasculară periferică. Boala cerebrovasculară se întâlnește la 1-3% dintre receptori. Pacienții cu istoric de boală cerebrovasculară sau periferică trebuie investigați eco Doppler anual. De asemenea apariția unui suflu carotidian, pe artera femurală sau iliacă trebuie investigate ecografic, prin angiografie RMN în cazul unei stenoze carotidiene mai mari de 60%, iar în cazul unor semne de ischemie periferică trebuie consultat chirurgul vascular. Transplantarea renală nu influențează progresia aterosclerozei inițiată de uremie, rata deceselor prin cauze cardiovasculare la pacienții transplantați fiind de 10-25 de ori mai mare decât în populația generală.

HTA este o complicație comună și un factor important de risc al mortalității cardiovasculare și a pierderii grefei, nefiind clar dacă are un efect nefast asupra grefei sau este un marker al afectării acesteia. Introducerea Ciclosporinei a ridicat prevalența HTA posttransplant de la 40-50% la 60-70%. Cauzele HTA în transplantul renal sunt multiple: rejețul acut, rejețul cronic, glomerulonefrita recurentă sau de novo, stenoza arterei grefei, hiperreninemia din rinichii nativi, agenții imunosupresivi, obezitatea, hipercalcemia, debutul unei HTA esențiale.

Din toți acești factori se pare că inhibitorii de calcineurină sunt principalii răspunzători de dezvoltarea HTA posttransplant. Datele clinice și experimentale, în concordanță cu studierea modului de acțiune a ciclosporinei (produce constricția aferentei), au dus la concluzia că HTA provocată de aceasta este mai curând volum-dependentă decât datorată secreției de renină. Pentru tratamentul HTA posttransplant se preferă blocanții de Ca, care au efect dilatator pe aferentă, dar în același timp cresc nivelul plasmatic al ciclosporinei (diltiazem, verapamil, nicardipina); IEC pot fi folosiți la tratarea HTA cauzată de rinichii nativi.

Hiperlipidemia are o prevalență de 16-78% printre bolnavii transplantați în funcție de momentul determinării, colesterolul crescând din primele 6 luni, în timp ce trigliceridele ating nivelul maxim după 12 luni. Dislipidemia este, ca și în populația generală, strâns legată de evenimentele cardiovasculare, dar, în plus, nivelele ridicate ale lipidelor serice sunt asociate în diverse studii cu rejețul cronic, nivelul trigliceridelor fiind citat drept cel mai consistent predictor al acestuia. Factorii de risc asociați cu hiperlipidemia la pacienții transplantați sunt: vârsta, greutatea corporală, sexul, nivelul lipidic pretransplant, disfuncția renală, proteinuria, folosirea de diuretice și β -blocante, diabetul, tratamentul cu corticosteroizi și ciclosporina (proporțional cu doza). Acestea din urmă se pare a contribui la creșterea nivelului lipidic în stadiile precoce posttransplant.

Determinarea nivelurilor serice ale lipidelor se va face cel puțin o dată pe an, iar tratarea dislipidemiei se va face în concordanță cu nivelurile serice și cu prezența factorilor de risc coronarian.

În general la transplantarea renală tratamentul prin dietă nu este suficient. Dieta trebuie însoțită de un tratament hipocolesterolemiant cu inhibitori de HMG-CoA reductază, combinat, în cazul nivelului crescut al trigliceridelor, cu un tratament cu fibrați. După unii autori, unii fibrați cresc nivelul seric al creatininei, preferat fiind, din acest punct de vedere, gemfibrozilul.

DIABETUL ZAHARAT POSTTRANSPLANTARE (DZ POSTTRANSPLANT)

Dezvoltarea DZ posttransplant de novo se întâlnește într-un procent variabil în literatură, între 3 și 40%, fiind atribuită în principal tratamentului imunosupresiv (ciclosporina, tacrolimusul, corticosteroizii).

Hiperglicemia și diabetul sunt cauzate de scăderea secreției de insulină, rezistența periferică la insulină sau de efectul toxic al imunosupresiei asupra celulelor β -pancreatice.

Tratamentul DZ posttransplant ca și DZ din populația generală este inițiat prin metode nemedicamentoase: dietă, exercițiu fizic, scădere ponderală, întreruperea fumatului. O atenție deosebită se acordă modulării medicației imunosupresoare în sensul întreruperii sau reducerii la minimum a corticosteroizilor fără a crește riscul rejetului acut. Ca tratament medicamentos hipoglicemiant oral se preferă metforminul, care are avantajul de a reduce greutatea corporală și de a îmbunătăți profilul lipidic. Unele dintre sulfoniluree interferă cu activitatea citocromului P-450 crescând nivelul seric al Cs A și al FK-506. Insulina este necesară pentru controlul glicemiei în aproximativ jumătate din pacienții cu DZ posttransplant și în toate cazurile de dezechilibru biologic sau intercurențe.

BOLILE MALIGNNE

Tratamentul imunosupresiv și îndelungat necesar menținerii grefei renale are ca efect secundar o creștere importantă a incidenței neoplaziilor. Structura epidemiologică a acestor cancere este diferită de cea din populația generală, neoplaziile cele mai frecvente (pulmonare, prostată, sân, colon, col uterin) întâlnindu-se în aceleași proporții; în schimb, apariția unor forme mai rare de cancer este mult mai frecventă: limfoame (incidență de 5 ori mai mare), sarcomul Kaposi (60 ori), cancere cutanate și de buză (30 ori), vulvo-

perineale (8 ori), hepatobiliare (2 ori). Perioada medie de apariție a neoplaziilor este de 60 de luni posttransplant, variind de la 20 de luni (sarcom Kaposi), sau 33 de luni (limfoame) până la 100 de luni (cancerle vulvo-perineale).

Neoplaziile cutanate sunt relativ comune la bolnavii transplantați, constituind aproximativ 36,3% din totalul cancerelor. Se constată o incidență crescută a carcinomului cu celule scuamoase care o depășește pe cea a carcinomului bazo-celular. În prezența unor leziuni cutanate care ridică suspiciuni, este recomandată biopsia. Tratamentul este chirurgical, radioterapic sau medical, fără particularități în condițiile de transplant. Majoritatea cancerelor răspund bine la tratament, dar unele cazuri cu leziuni extensive necesită reducerea imunosupresiei.

Bolile limfoproliferative posttransplant (PTLD), în principal limfoame non-Hodgkin, sunt a doua cauză de neoplazii la acești pacienți. Caracteristicile acestor limfoproliferări sunt: localizarea extraganglionară într-un procent mult mai mare decât în populația generală (70% față de 24-48%) și localizarea în SNC. Durata, doza și numărul de medicamente imunosupresive sunt direct proporționale cu riscul apariției PTLT. Utilizarea ciclosporinei și serurilor antilinfocitare a crescut riscul dezvoltării limfoamelor față de regimurile imunosupresive anterioare. Se consideră că infecția cu EBV (primară sau reactivată) are un rol major în apariția PTLT.

Există, în principal, două forme clinice de manifestare a PTLT: una precoce (la aproximativ 3 luni posttransplant), asociată cu prezența EBV și caracterizată prin leziuni întinse, și una tardivă, după un tratament imunosupresiv îndelungat, care în general se limitează la afectarea unui singur organ. Tratamentul PTLT constă în reducerea sau întreruperea imunosupresiei, continuarea Prednisonului ca parte a schemelor chimioterapice, introducerea medicației antivirale (aciclovir) în cazul infecției cu EBV, radioterapia sau excizia chirurgicală. Scăderea incidenței PTLT se încearcă prin câteva metode:

- utilizarea de regimuri imunosupresive minime eficiente;
- evitarea regimurilor prelungite de ac. monoclonali și utilizarea lor în doze scăzute; reducerea dozelor uzuale de imunosupresive folosite concomitent cu serurile antilinfocitare;
- utilizarea medicației antivirale în perioadele de imunosupresie intensă.

Sarcomul Kaposi (SK) are o incidență de 400-500 de ori mai mare la pacienții transplantați față de populația generală, mai ales la transplantații

renal, cei mai mulți dintre aceștia sunt HIV negativi (92%). Nu există diferențe de incidență a SK relativ la tipul medicației imunosupresive. În 40% din cazuri se întâlnesc determinări viscerale (gastrointestinale, pulmonare), restul limitându-se numai la leziuni cutanate, mucoase și conjunctivale. Prognosticul formelor cu atingere viscerală este în mod evident mai prost, 46% dintre cei afectați decedând din acest motiv. Spre deosebire de SK asociat cu SIDA, forma care apare posttransplant are un prognostic mai bun, în acest caz fiind posibilă stoparea imunosupresiei când riscul vital depășește beneficiul funcționării grefei.

AFECȚIUNILE HEPATICE

Afecțiunile cronice ale ficatului reprezintă una din cauzele majore de morbiditate și mortalitate la pacienții transplantați, insuficiența hepatică fiind cauza a 16% din totalul deceselor. *Bolile hepatice posttransplant* sunt cauzate de trei categorii de factori: *infecțioși* (CMV, HSV, Varicella-Zoster, EBV, VHB, VHC), *medicamente* (azatioprina, ciclofosfamida, ciclosporina, tacrolimus, antifungice, statine, acetaminophen, allopurinol) și *consumul de alcool*.

În general atât manifestările clinice cât și cele biologice determinate de boala hepatică sunt discrete la pacienții transplantați (cu excepția evoluțiilor fulminante care sunt rare). În ciuda tabloului clinico-biologic șters, leziunile histologice pot fi semnificative. Prezența unor probe hepatice modificate timp de 6 luni consecutiv necesită evaluare histologică.

Infecția VHC nu determină diferențe de supraviețuire a pacientului sau a grefei, cel puțin în prima decadă posttransplant, față de pacienții dializați sau transplantați neinfecțiați. Infecția cu VHC nu este o contraindicație de transplant, în schimb tratamentul cu β -Interferon este contraindicat posttransplant, cu excepția cazului hepatitei fibrozante-colestactice.

Infecția VHB. Numeroase studii au arătat o evoluție nefavorabilă a bolii hepatice la pacienții transplantați Ag HBs pozitivi, comparativ cu pacienții Ag HBs negativi sau cei Ag HBs pozitivi aflați în program de dializă. În primul an posttransplant nu se constată o deteriorare clinico-biologică a funcționării hepatice, în schimb urmărirea histologică identifică progresiunea bolii hepatice. De asemenea VHB accentuează imunosupresia, determinând o incidență crescută a infecției cu germeni oportuniști în primele 6-12 luni. Pacienții Ag HBs pozitivi trebuie urmăriți biochimic lunar în primul an, ADN-VHB determinându-se la sfârșitul primului an de la transplantare. În cazul acutizărilor se va avea în vedere o eventuală suprainfecție Delta. Biopsia hepatică este recomandată la o creștere de 3 ori normalul a

transaminazelor. Prezența Ag HBe și a ADN-VHB sau a unor forme clinico-biologice colestatice necesită tratamentul antiviral cu Lamivudină.

Infecția cu VHG este întâlnită la aproximativ 30% din pacienții transplantați, dar nu s-au identificat încă dovezi ale implicării acestor virusuri în apariția bolilor hepatice. 25% din pacienții VHC pozitivi prezintă coinfecție cu VHG, dar nu s-au constatat diferențe ale evoluției lor față de cei infectați numai cu VHC.

COMPLICAȚII GASTROINTESTINALE

Complicațiile gastrointestinale ale transplantului renal pot cuprinde o gamă largă de situații de la cele cauzate de infecții (CMV, Candida, Clostridium difficile) sau de reacțiile adverse ale medicației, până la complicațiile legate de diverticuloza colonică, ischemia sau perforațiile intestinale, apendicita acută, pancreatita sau hemoragiile digestive. În unele studii, prevalența complicațiilor gastrointestinale la pacienții transplantați renal este de aproximativ 16%. Caracterul special al complicațiilor gastrointestinale la pacienții transplantați este dat de lipsa relativă de semne și simptome produsă de imunosupresie.

Cea mai frecventă complicație gastrointestinală este *ulcerul gastro-duodenal* (34%), care apare rapid după transplant sau după medicația antirejet. Cei mai expuși sunt pacienții cu istoric ulceros înainte de transplant. Introducerea H2-blocanților și a inhibitorilor pompei protonice, precum și profilaxia infecției cu CMV au redus incidența ulcerului gastroduodenal posttransplant.

Stomatitele și esofagitele fungice sunt cele mai frecvente complicații infecțioase ale tractului digestiv, fiind favorizate de leucopenie, imunosupresie sau infecții virale. În general, tratamentul local cu nistatin este suficient, dar uneori e necesară medicația sistemică. Colita pseudomembranoasă cauzată de Clostridium difficile poate fi urmarea aproape oricărui tratament antibiotic, iar întreruperea lui produce remisia.

Complicațiile colonice posttransplant sunt relativ numeroase: diverticuloza cu perforație sau abces, colita pseudomembranoasă, polipii sângerânzi, peritonita, apendicita gangrenoasă, ischemia, angiodisplazia, limfoamele maligne, carcinoamele. Ele sunt dificil de diagnosticat precoce și prezintă pericol septic. Simptomatologia unei eventuale perforații colonice este estompată, mai ales în condițiile unei funcții renale insuficiente sau a corticoterapiei.

Pancreatita acută se întâlnește la aproximativ 2,5% din transplantați și are o mortalitate de aproape 60%. Principala cauză a pancreatitei este

tratamentul cu azathioprină, dar sunt citate drept cauze de pancreatită acută infecția cu CMV, afecțiunile căilor biliare, alcoolismul și hiperparatiroidismul.

ERITROCITOZA POSTTRANSPLANT

Eritrocitoza posttransplant se întâlnește în 10-15% din cazuri și are o etiopatogenie controversată. Nivelul seric al eritropoietinei nu se corelează cu cel al eritrocitozei, studiile efectuate sugerând o sensibilitate crescută la eritropoietină a precursorilor eritropoiezei, sau absența efectului supresor al IL-2, a cărei secreție este inhibată de Ciclosporină. Totuși, eritrocitoza nu este întâlnită în celelalte transplanturi de organe, care, de asemenea, utilizează Ciclosporina ca imunosupresor. Eritrocitoza posttransplant este asociată cu HTA și cu o incidență crescută a evenimentelor tromboembolice. În general eritrocitoza este întâlnită la pacienții cu o funcție foarte bună a grefei, iar scăderea Ht este un semn precoce al deteriorării acesteia. Pentru că morbiditatea legată de eritrocitoza posttransplant este cauzată de hiper-vâscozitate, obiectivul tratamentului este păstrarea unui hematocrit sub nivelul de 51-55%. Eliminarea fumatului și diureticelor, precum și utilizarea flebotomiilor seriate au fost însoțite în ultimii ani de tratamentul cu IEC sau de blocați de receptori de angiotensină care, deși și-au dovedit eficacitatea, nu au un mecanism de acțiune pe deplin elucidat.

COMPLICAȚII OSOASE

Funcționarea grefei renale suspendă mecanismele patogenice care provoacă hiperparatiroidismul secundar și boala osoasă renală caracteristică bolnavului uremic și a celui dializat. Până la o treime dintre transplantați își mențin această situație în primul an posttransplant, durata și severitatea ei corelând cu durata dializei pretransplant. În condițiile hiperplaziei paratiroidiene, hipersecreția de PTH poate persista posttransplant în ciuda normalizării nivelelor calcemiei și ale vitaminei D, pierderea de masă osoasă cauzată de hiperparatiroidism agravând-o pe cea secundară corticoterapiei. Tratamentul energic al hiperparatiroidismului secundar, până la paratiroidectomie înainte de transplant, este o atitudine prudentă.

Osteonecroza este cea mai frecventă complicație osoasă a transplantului renal, fiind raportată la 3 până la 41% dintre recipienți, cu două vârfuri de incidență la 2 și respectiv 7 ani de la transplantare. Cele mai afectate oase sunt cele solicitate gravitațional: capul femural, condilul femu-

ral, platoul tibial, corpul talusului și capul humeral. Se pare că rolul seroizilor este primordial, osteonecroza fiind întâlnită și la recipientii altor tipuri de greșă sau la pacienții tratați cronic cu prednison. Odată cu introducerea Ciclosporinei incidența osteonecrozei s-a redus la mai puțin de 5%. În cele mai multe cazuri tratamentul osteonecrozei este reprezentat de protezarea ortopedică.

Osteopenia se întâlnește în special la nivelul vertebrelor și este legată de tratamentul glucocorticoid. Riscul fracturilor este crescut la traumatisme minore, iar diagnosticul prin osteodensimetrie oferă posibilitatea tratamentului precoce cu bifosfonați sau calcitonină.

ALTE COMPLICAȚII

Guta este o complicație des întâlnită la pacienții transplantați, mai ales la cei care sunt tratați cu Ciclosporină. Hiperuricemia este consecința scăderii GFR și este exacerbată de utilizarea diureticelor. Folosirea colchicinei este limitată la tratamentul episoadelor acute de gută deoarece utilizarea sa mai îndelungată are efecte secundare gastrointestinale și medulosupresive, iar AINS cresc toxicitatea Ciclosporinei. Allopurinolul interferă cu calea metabolică a azathioprinei, ceea ce produce citopenii severe.

Miopatia proximală, spre deosebire de cea cauzată de uremie, are legătură cu tratamentul corticosteroid și cu Ciclosporina și, uneori, cu prezența hipofosfatemiei.

Hiperplazia gingivală se întâlnește la aproximativ 8% dintre transplantați și este secundară tratamentului cu Ciclosporină. Apariția sau severitatea sa nu corelează cu nivelul seric al medicamentului. La recipientii care prezintă hiperplazie gingivală severă este necesară înlocuirea Ciclosporinei cu Tacrolimus.

Complicațiile oculare pot fi multiple la bolnavii cu transplant. Cataracta subcapsulară posterioară se produce la 20-40% dintre receptorii de transplant și este determinată de tratamentul cu corticosteroizi. Cele mai redutabile complicații oculare sunt, însă, cele legate de infecțiile oportuniste survenite posttransplant: CMV, HSV, Herpes zoster, Toxoplasma, Criptococcus, Aspergillus. Alte complicații oculare sunt glaucomul, calcificările corneene, precum și cele cauzate de HTA sau de diabetul zaharat.

URMĂRIREA PACIENTULUI CU TRANSPLANT RENAL

Pacienții transplantați renal necesită o monitorizare atentă pentru diagnosticarea atât a deteriorării funcției greșei, cât și a complicațiilor legate

de actul chirurgical și mai ales de terapia imunosupresivă. Monitorizarea începe imediat după operație și, în perioada inițială, se efectuează zilnic. După externare, funcția grefei va fi evaluată de două ori pe săptămână timp de o lună, săptămânal în luna următoare, apoi la intervale regulate.

Evaluarea minimă, de rutină constă în:

Scurt istoric medical al pacientului.

Tensiune arterială, puls, greutate corporală.

Examen fizic.

Ionograma serică, bicarbonat, creatinina serică, hemograma.

Ex. urină (glicozurie, proteinurie, hematurie, leucociturie, sodiu urinar, urocultură).

Nivelul seric al inhibitorilor de calcineurină (ciclosporină, tacrolimus) sau al altor imunosupresive (ac. micophenolic, rapamicină).

Evaluare suplimentară (în cazul disfuncției grefei):

Istoric medical detaliat al pacientului.

Probe hematologice și biochimice complete (probe hepatice, calcemie, fosfați etc.).

Ecografie Doppler și/sau scintigrama grefei.

Urina/24 ore (proteinurie, creatinină, sodium).

Clearance creatinină (când funcția grefei este stabilă).

Probe virusologice.

O evaluare mai extinsă este recomandată înainte de externare, la 6, la 12 luni de la transplantare și, oricând, la pacienții cu alterare funcțională a grefei.

Disfuncția grefei renale este o complicație caracteristică perioadei inițiale posttransplant.

Nonfuncția precoce, exprimată prin oligo-anurie din timpul operației sau în perioada imediat următoare, reflectă fie un organ compromis calitativ, fie imunizarea preexistentă, nedetectată a receptorului sau complicații legate de actul chirurgical:

- rejețul hiperacut este o complicație rară în prezent, ca urmare a tehnicilor moderne de *cross-match*, prin care se evită transplantarea receptorilor cu anticorpi preformați orientați împotriva antigenelor HLA clasa I ale donatorului;

- hipovolemia cauzată de deshidratare, în special la pacienții intens dializați pretransplant, poate cauza disfuncții reversibile ale grefei;

- obstrucția sondei uretro-vezicale, de obicei prin cheaguri, poate determina creșteri ale presiunii intravezicale punând în pericol anastomoza ureterală, iar oligo-anuria poate genera confuzii cu reacțiile de rejeț;

- necroza tubulară acută este o cauză frecventă a disfuncției grefei în perioada imediată transplantării (vezi cap. Disfuncția grefei renale);

- obstrucția ureterală, necroza ureterului distal cu extravazare urinară și infecție, limfocelele și hematoamele pot complica evoluția precoce posttransplant a pacientului, complicațiile urologice apărând la 5-15% dintre transplanturi.

Degradarea funcției renale apărută mai târziu, de obicei după ziua a treia posttransplant, este consecința unui răspuns imun anamnestic sau de novo al recipientului împotriva antigenelor donorului sau a nefrotoxicității drogurilor imunosupresive:

- rejețul acut accelerat apare în primele 2-5 zile posttransplant ca urmare a unei reacții de novo sau anamnestică la antigenele donorului, determinând alterarea funcției grefei (vezi cap. Disfuncția grefei renale).

În primul an posttransplant, episoadele de rejeț acut sunt principala cauză de disfuncție a grefei, putând apărea oricând în evoluția grefei, dar având incidența maximă în primele 6 luni de la transplantare. În multe situații de disfuncție a grefei se pune problema diagnosticului diferențial între rejeț și nefrotoxicitatea imunosupresivelor (ciclosporina, tacrolimus). Atât ciclosporina cât și tacrolimusul produc vasoconstricția arteriolei aferente, dependentă de doză și scăderea ratei de filtrare glomerulară. La pacienții tratați cu ciclosporină disfuncția grefei poate fi cauzată și de microangiopatia trombotică, cu sau fără sindrom hemolitic uremic evident. Nefrotoxicitatea medicamentoasă poate fi însă concomitentă cu reacțiile de rejeț. Determinarea nivelului seric al acestor medicamente este utilă, dar imprecisă ca indicator al statusului imunosupresiv sau al toxicității. În timp ce nivelul seric este mai ridicat la cei cu toxicitate față de cei cu reacții de rejeț, la pacienții cu funcție stabilă a grefei aceste diferențe sunt lipsite de semnificație, de multe ori toxicitatea rămânând subdiagnosticată.

O altă cauză de disfuncție a grefei este recurența bolii de bază pe rinichiul transplantat. Recurența poate apărea cu frecvențe și la intervale variabile de la transplantare în funcție de afecțiunea primară, iar intervalul de timp între debutul recurenței și compromiterea funcțională a grefei este de asemenea variabil (vezi cap. Evaluarea receptorilor).

Un alt element cu importanță deosebită pentru bolnavul transplantat este febra. În prima lună postoperator este legată în 90% din cazuri de probleme chirurgicale, de îngrijirea sondelor, a tuburilor de dren, a căilor de abord vascular. Nu trebuie, însă, neglijat faptul că în aproximativ 30% din cazurile cu rejeț acut confirmat pacienții prezintă febră.

Între lunile 1 și 6 posttransplant febra are două cauze principale: infecțiile cu virusuri imunomodulatoare (CMV, EBV) sau infecții cu oportuniști (*Pneumocystis carinii*, *Listeria monocytogenes* și *Aspergillus fumigatus*).

După 6 luni de la transplantare la pacienții cu funcție renală normală, care au imunosupresie de menținere minimă, riscul și spectrul infecțios sunt identice cu cele din populația generală (infecții virale respiratorii, pneumonii pneumococice, infecții urinare). 5-10% din pacienți au funcția sub-optimală a grefei asociată de obicei cu infecții cu virusuri imunomodulatoare. Aceștia sunt în continuare la risc pentru infecții cu oportuniști. O altă categorie de bolnavi sunt cei cu infecții virale cronice cu VHB, virus herpes sau CMV care necesită tratament antiviral specific pentru a preveni leziunile organice.

De asemenea trebuie avută în vedere, pe termen lung, și contribuția factorilor nonimuni la pierderea grefei și luate măsurile corespunzătoare (tratament antihipertensiv, hipolipemiant etc.).

BIBLIOGRAFIE SELECTIVĂ

- AUSTEN F., BURAKOFF S., STORM T. - Therapeutic Immunology, Blackwell, Inc., 1996.
- BRENNER B. - The Kidney, Sixth Edition, Saunders Company, 2000.
- DANOVITCH G.M. - Handbook of Kidney Transplantation, Boston, Little Brown, 1996.
- DANOVITCH G.M. - Cyclosporine and Tacrolimus: Which agent to choose? Nephrology, Dialysis and Transplantation, 1997, vol. 12.
- European Best Practice Guidelines for Renal Transplantation (part 1) - Nephrology, Dialysis and Transplantation (2000), vol. 15, supl. 7.
- MORELON E., MAMZER-BRUNEEL M.F., PERALDI M.N. - Sirolimus: a new promising immunosuppressive drug. Towards a rational for its use in renal transplantation. Nephrology, Dialysis and Transplantation, 2001, vol. 16, no. 1.
- OWEN W., PEREIRA B., SAYEGH M. - Dialysis and Transplantation, a companion to Brenner & Rector's The Kidney, Saunders Company, 2000.
- PEDDI V. R., FIRST M. R. - Early Posttransplant Care of Renal Transplant Recipients, Renal Transplantation Update, Seminars in Dialysis - 1999, vol. 12, no. 5.
- SCHAUB M., VELLA J., SAYEGH M. - Living donors in renal transplantation - Up To Date, February, 1999.
- SNYDMAN D.R. - Infection in solid organ transplantation - Transplant Infectious Disease, 1999, no. 1.