

**MEDICINA INTERNĂ. BREVIAR
MODULUL NEFROLOGIE**



Victor BOTNARU

MEDICINA INTERNĂ BREVIAR

MODULUL NEFROLOGIE

Victor BOTNARU

Chişinău 2009

Victor BOTNARU

**MEDICINA INTERNĂ
BREVIAR**

MODULUL NEFROLOGIE

Chișinău 2009

CZU
B

Referent: Boris SASU,
doctor în medicină, conferențiar universitar
Universitatea de Medicină și Farmacie "N. Testemițanu",
Șef serviciul Nefrologie și Hemodializă Spitalul Clinic
Municipal "Sfinta treime", Chișinău,
Specialist principal netitular în Nefrologie la Ministerul
Sănătății din Republica Moldova

ISBN

©

V.Botnaru

În memoria lui Radu VANGHELI

Victor BOTNARU

doctor habilitat în medicină, profesor universitar, șef catedră medicină internă nr.1, Universitatea de Medicină și Farmacie "N.Testemițanu", Chișinău; Internist principal netitular la Ministerul Sănătății; Laureat al Premiului de Stat al Republicii Moldova

COAUTORI:

Elena BIVOL

medic rezident, Universitatea de Medicină și Farmacie "N. Testemițanu", Chișinău

Dumitru CHESOV

medic rezident, Universitatea de Medicină și Farmacie "N. Testemițanu", Chișinău

Natalia PORCEREANU

medic rezident, Universitatea de Medicină și Farmacie "N. Testemițanu", Chișinău

CUPRINS

ABREVIERI	6
GLOSAR	10
<i>Subiectul I</i> Rapel anatomofiziologic.....	17
<i>Subiectul II</i> Simptomele funcționale în afecțiunile aparatului uroexcretor.....	26
<i>Subiectul III</i> Examenul de urină.....	35
<i>Subiectul IV</i> Explorarea funcțională renală.....	42
<i>Subiectul V</i> Explorări imagistice.....	52
<i>Subiectul VI</i> Principalele sindroame în afecțiunile aparatului uroexcretor.....	56
<i>Subiectul VII</i> Nefropatii glomerulare (sindromul glomerular).....	58
<i>Subiectul VIII</i> Sindromul nefritic acut.....	60
<i>Subiectul IX</i> Sindromul nefritic cronic.....	65
<i>Subiectul X</i> Sindromul nefrotic.....	67
<i>Subiectul XI</i> Sindromul de modificări urinare asimptomatice.....	71
<i>Subiectul XII</i> Insuficiența renală acută.....	74
<i>Subiectul XIII</i> Boala cronică de rinichi.....	84
<i>Subiectul XIV</i> Afecțiuni tubulointerstițiale.....	89
<i>Subiectul XV</i> Glomerulonefritele.....	93
<i>Subiectul XVI</i> Glomerulopatii secundare.....	100
<i>Subiectul XVII</i> Glomerulonefrita proliferativă difuză.....	102
<i>Subiectul XVIII</i> Glomerulonefrita rapid progresivă.....	105
<i>Subiectul XIX</i> Glomerulonefrita membranoproliferativă.....	109
<i>Subiectul XX</i> Nefropatia cu imunoglobuline A.....	112
<i>Subiectul XXI</i> Boala leziunilor glomerulare minime.....	114
<i>Subiectul XXII</i> Glomeruloscleroza focală și segmentală.....	117
<i>Subiectul XXIII</i> Glomerulonefrita membranoasă.....	122
<i>Subiectul XXIV</i> Sindromul Goodpasture.....	125
<i>Subiectul XXV</i> Nefropatia diabetică.....	128
<i>Subiectul XXVI</i> Amiloidoza renală.....	133
<i>Subiectul XXVII</i> Nefrita lupică.....	139
<i>Subiectul XXVIII</i> Infecțiile urinare.....	143
<i>Subiectul XXIX</i> Pielonefrita acută.....	146
<i>Subiectul XXX</i> Pielonefrita cronică.....	150
<i>Subiectul XXXI</i> Tuberculoza renală.....	154
<i>Subiectul XXXII</i> Bolile chistice renale.....	160
<i>Subiectul XXXIII</i> Tumorile renale.....	168
<i>Subiectul XXXIV</i> Hipertensiunea arterială nefrogenă.....	173
<i>Subiectul XXXV</i> Urolitiaza.....	181
<i>Subiectul XXXVI</i> Tulburări hidroelectrolitice în bolile renale.....	187
<i>Subiectul XXXVII</i> Tulburările echilibrului acido-bazic.....	200
<i>Subiectul XXXVIII</i> Sindromul hepatorenal.....	217
<i>Subiectul XXXIX</i> Rinichiul și sarcina.....	222
BIBLIOGRAFIE SELECTIVĂ	228
ANEXE	229

ABREVIERI

1,25-(OH) ₂ D ₃	- forma activă a vitaminei D (1,25-dihidroxicolecalciferol)
A	- angiotensina I
A II	- angiotensina II
AB	- bicarbonatul actual (<i>actual bicarbonate</i>)
ADH	- hormonul antidiuretic
ADN	- acidul dezoxiribonucleic
ADP	- adenzindifosfat
AIC	- anevrisme intracraniene
AINS	- antiinflamatoarele nesteroidiene
AKIN	- <i>Acute Kidney Injury Network</i>
ALT	- alaninaminotransferaza
AM	- acidoza metabolică
AMP	- adenzinmonofosfat
AMPc	- adenzinmonofosfat ciclic
ANA	- anticorpii antinucleari
ANCA	- anticorpi citoplasmatici antineutrofile (<i>antineutrophil cytoplasmic antibody</i>)
ANP	- peptidul atrial natriuretic (<i>atrial natriuretic peptide</i>)
AQP	- aquaporinele
ARA	- Asociația reumatologilor din America
ARN	- acidul ribonucleic
ARP	- activitatea reninei plasmatice
ASLO	- antistreptolizina O
AT ₁	- receptori pentru angiotensină de tip 1
ATI	- anestezie/terapie intensivă
ATP	- adenzintrifosfat
ATR	- acidoza tubulară renală
BB	- bazele tampon (<i>buffer base</i>)
BCR	- boala cronică de rinichi
BCRD	- boala chistică renală dobândită
BCRT	- boala cronică de rinichi terminală
BPCAD	- boala polichistică renală autozomal dominantă
BPCAR	- boala polichistică renală autozomal recisivă
BRA	- blocanții receptorilor angiotensinei
C	- complementul
C ₃	- fracția C ₃ a complementului
C ₄	- fracția C ₄ a complementului
CIC	- complexe imune circulante
CID	- coagulare intravasculară diseminată
Cl _{CR}	- <i>clearance</i> -ul creatininei
Cl _{H₂O}	- <i>clearance</i> -ul apei libere
Cl _{UR}	- <i>clearance</i> -ul ureei
CPK	- creatinfosfokinaza
Cr _s	- creatinina serică
CS	- corticosteroizi
DC	- debit cardiac

DOC	- deoxicortizon
DTPA	- acid dietilentriaminpentaacetic
DZ	- diabet zaharat
DZ 1	- diabetul zaharat tip 1
DZ 2	- diabetul zaharat tip 2
EAB	- echilibrul acido-bazic
EAM	- sindromul de exces aparent de mineralocorticoizi
ECA	- enzima de conversie a angiotensinei (A I în A II)
EDTA	- acid etilendiamintetraacetic
ELISA	- <i>enzime-linked immunosorbent assay</i>
ENaC	- <i>epithelial sodium channel</i>
ET	- endoteline
EUA	- excreția urinară de albumine
FF	- fracția filtrată
FG	- filtrarea glomerulară
FPR	- fluxul plasmatic renal
FPR _{ef}	- fluxul plasmatic renal eficace
FR	- factori de risc
FSR	- fluxul sanguin renal
FSR _{ef}	- fluxul sanguin renal eficace
GA	- gaura anionică
GA _p	- gaura anionică plasmatică
GA _u	- gaura anionică urinară
GNLM	- glomerulonefrita cu leziuni minime
GN	- glomerulonefrită
GNA	- glomerulonefrita acută
GNIgA	- glomerulonefrita cu depozite mezangiale de IgA
GNLM	- glomerulonefrita cu leziuni minime
GNMe	- glomerulonefrita membranoasă
GNMP	- glomerulonefrita membranoproliferativă
GMRP	- glomerulonefrita rapid progresivă
GSFS	- glomeruloscleroza focală segmentală
GTP	- guanozintrifosfat
GTTK	- gradientul transtubular al kaliului
Hb	- hemoglobina
HbA1c	- hemoglobina glicozilată
HELLP	- hemoliză, enzime hepatice crescute, trombocitopenie (<i>Hemolytic anemia, Elevated Liver enzymes, Low Platelet count</i>)
HIV	- virusul imunodeficienței umane (<i>human immunodeficiency virus</i>)
HDL	- lipoproteine cu densitatea mare (<i>high density lipoprotein</i>)
HLA	- antigenele de histocompatibilitate (<i>human leucocyte antigen</i>)
Ht	- hematocrit
HTA	- hipertensiune arterială
hTA	- hipotensiune arterială
HVB	- hepatita virală cu virus B
HVC	- hepatita virală cu virus C
IF	- imunofluorescență
Ig	- imunoglobuline

IL	- interleukine
IMA	- infarct miocardic acut
IRA	- insuficiență renală acută
IRC	- insuficiență renală cronică
ITU	- infecția tractului urinar
K/DOQI	- <i>Kidney Disease Outcomes Quality Initiative</i>
kgc	- kilogram greutate corporală
LCR	- lichidul cefalorahidian
LED	- lupusul eritematos diseminat
LES	- lupusul eritematos sistemic
LR	- litiaza renală
MB	- membrana bazală
MBG	- membrana bazală glomerulară
MCP1	- proteina chemotactică monocitară 1 (<i>monocyte chemotactic protein-1</i>)
ME	- microscopia electronică
MG	- membrana glomerulară
MO	- microscopia optică
MSOF	- disfuncție organică multisistemică (<i>multisystemic organ failure</i>)
ND	- nefropatia diabetică
NL	- nefropatia lupică
NO	- oxidul nitric
NP	- necroza papilară
NTA	- necroza tubulară acută
NTI	- nefrita tubulointerstițială
NTIA	- nefrita tubulointerstițială acută
PaCO ₂	- presiunea parțială a bioxidului de carbon în sângele arterial
PaO ₂	- presiunea parțială a oxigenului în sângele arterial
PAH	- acidul paraaminohipuric
PAN	- periarterita nodoasă
PBR	- puncția bioptică renală
PCO ₂	- presiunea parțială a bioxidului de carbon
PCR	- proteina C reactivă
PG	- prostaglandine
PG E ₂	- prostaglandina E ₂
PMN [†]	- polimorfonucleare (leucocite polimorfonucleare)
PN	- pielonefrită
PNA	- pielonefrită acută
PNC	- pielonefrită cronică
P ^{osm}	- osmolalitatea plasmei
PTH	- hormonul paratiroidian
RAA	- sistemul renină-angiotensină-aldosteron
RFG	- rata filtrării glomerulare
RMN	- rezonanța magnetică nucleară
SB	- bicarbonatul standard (<i>standard bicarbonate</i>)
SDRA	- sindromul de detresă respiratorie acută la adult
SG	- sindromul Goodpasture
SHR	- sindromul hepatorenal
SIADH	- sindromul de secreție inadecvată a hormonului antidiuretic

SN	- sindromul nefrotic
SNC	- sistemul nervos central
SNr	- sindromul nefritic
TA	- tensiunea arterială
TAs	- tensiunea arterială sistolică
TC	- tomografie computerizată
TEAP	- tromboembolism de arteră pulmonară
TGI	- tractul gastrointestinal
Tm	- capacitatea maximă de transport a tubilor
Tm _{PAH}	- capacitatea maximă de transport a tubilor pentru PAH
TNF	- factorul de necroză tumorală (<i>tumor necrosis factor</i>)
TPT	- timpul parțial de tromboplastină
TPPA	- timpul de tromboplastină parțial activată
UA	- unități de acțiune
UIV	- urografie intravenoasă
U _{osm}	- osmolalitatea urinară
U/P osmol	- raportul osmolalității urinare la osmolalitatea plasmatică
USG	- ultrasonografie
VEGF	- factorul de creștere vascular endotelial (<i>vascular endothelial growth factor</i>)
VEGFR	- receptorii pentru factorul de creștere vascular endotelial
VS	- ventriculul stâng
VSH	- viteza de sedimentare a hematiilor
UV	- ultraviolet

GLOSAR

Acidoza tubulară renală - patologie caracterizată prin acidifierea renală inadecvată față de reducerea ratei de filtrare glomerulară, prin dereglarea excreției de H^+ sau formării inadecvate de HCO_3^- . Se caracterizează prin acidoză metabolică hipercloremică cu deficit anionic seric normal (gaura anionică). Există 4 tipuri de acidoza tubulară renală (ATR). Reabsorbția deficitară de bicarbonat în tubul proximal (ATR tip II), amoniogeneza renală inhibată (ATR tip III) și secreția inadecvată de protoni (ATR tip I) în tubul distal, deficiența de aldosteron (ATR tip IV) sunt anomaliile ce produc ATR.

Acidul paraaminohipuric - (PAH, *paraaminohippuric acid*) substanță cu excreție exclusiv renală și completamente extrasă de către rinichi la o singură tură circulatorie; se folosește pentru determinarea irigatului sanguin renal.

Alport, sindromul - (nefrita ereditară, nefrita familială hemoragică) sindrom ereditar determinat de mutația genei ce codifică structura colagenului tip IV, cu transmitere X-lincată (80%), autozomal recisivă (15%), sau autozomal dominantă. Atingerea renală implică membrana bazală glomerulară cu sclerozarea progresivă a parenchimului renal (hematurie, proteinurie, HTA) și evoluție spre IR. Este însoțită de hipoacuzie gravă/surditate și afectare oculară (lenticonus, cataracta congenitală, microsferofakie). Ocupă locul II între cele mai frecvente boli renale ereditare. Mai des suferă bărbații tineri, în jurul vârstei de 20 ani apărând dependența de hemodializă.

Aldosteron - steroid produs în corticosuprarenală care stimulează reabsorbția sodiului în ducturile colectoare.

Amiloid - proteină cu proprietăți structurale și tinctoriale caracteristice, care sedimentează sub formă de fibrile insolubile în diverse viscere, alterând funcția acestora.

ANCA - anticorpi citoplasmatici antineutrofile; cANCA este pozitiv în cadrul unor vasculite sistemice, în granulomatoza Wegner; pANCA(perinuclear) se asociază cu glomerulonefrita rapid progresivă, hepatita autoimună, ciroza biliară primară, colangita sclerozantă primară, boli inflamatorii. ANCA nu se depun în rinichi, ci determină activarea neutrofilelor care vor induce leziuni ale capilarelor glomerulare.

Angiotensina II - polipeptid cu acțiune vasoconstrictorie puternică; prin acțiunea sa directă asupra nefronului și prin stimularea producției aldosteronului conduce la retenția sodiului.

Anhidraza carbonică - enzimă ce catalizează reacția dintre bioxidul de carbon și apă.

Anti-port - sinonim cu *anti-transport*.

Anti-transport - transportul a două molecule sau ioni în direcții opuse.

Anuria - lipsa completă a urinei (în practica clinică diureza sub 100 ml/24 ore).

Bence Jones - *proteinele Bence Jones* reprezintă lanțurile ușoare ale anticorpilor produse în displaziile de limfocite B ca mielomul multiplu și care apar în urină și pot cauza leziuni renale.

Boala cronică de rinichi - complex de manifestări clinice și biologice survenite ca urmare a distrugerii progresive și ireversibile a nefronilor, consecință finală a tuturor afecțiunilor renale cronice bilaterale.

Boala cronică de rinichi terminală - boala cronică de rinichi în stadiul, în care supraviețuirea pe termen lung nu mai este posibilă în absența substituției cronice a funcției excretorii renale (dializă sau transplant renal).

Bowman - *capsula* Bowman reprezintă componenta epitelială tubulară a glomerulului, care învelește capilarele glomerulare și formează *spațiul* Bowman; în *spațiul* Bowman trece ultrafiltratul.

Cilindri - agregate de elemente celulare sau proteine degradate care se formează în tubii distali sau în ducturile colectoare.

Citokine - molecule solubile, care pot afecta proprietățile și comportamentul celulelor, în special în timpul proceselor inflamatorii.

Cistită - inflamația vezicii urinare.

Colagenul - proteina principală a țesutului conjunctiv.

Complementul - o serie (cascadă) de proteine, declanșate prin infecție sau inflamație și care produc în țesuturi inflamație și distrucție. C4 este componentă a căii alternative a complementului. C3 este componentă a căii clasice a complementului și scade la activarea complementului atât pe calea clasică, cât și pe calea alternativă.

Cortex - partea externă a parenchimului renal, conținând glomerulii și marea parte a tubilor renali proximali și distali.

Creatinfosfokinaza - ferment eliberat în sânge în special din mușchii lezați.

Creatinina - produs al metabolismului creatinei care este filtrat și secretat în rinichi.

Crioglobuline - grupă heterogenă de imunoglobuline, care precipitează la temperatura < 37°C și se dizolvă la temperatură mai mare. Există trei tipuri de crioglobuline: tipul I - imunoglobulina monoclonală IgM; tipul II - componenta policlonală IgG și monoclonală IgM; tipul III - complexe din molecule policlonale IgG și IgM. Crioglobulinemia se asociază mai multor patologii: boli sistemice de colagen, leucemie limfocitară cronică, anemie hemolitică, mielom multiplu, hepatită activă, macroglobulinemia Waldenstrom, boala Hodgkin.

Co-transport - transportul a două (sau mai multe) molecule sau ioni în aceeași direcție.

Disuria - dificultate a actului micțional, însoțită sau nu de dureri. Pentru a urina bolnavul face un efort anormal, iar jetul este subțire și întrerupt. La sfârșit are senzația că vezica urinară nu s-a golit complet. Disuria apare în boli vezicale (cistite, tbc, tumori, calculi), boli prostatice (inflamații, adenom, cancer), boli uretrale (uretrite, stricturi), compresii vezicale (tumori, procese inflamatorii pelvipitoneale, prolaps genital la femei), afecțiuni neurologice medulare sau ale sistemului nervos central.

Dopplerografie - examen paraclinic de măsurare a vitezei fluxului (mai des în vasele sanguine) în baza efectului doppler asupra undelor ultrasonore.

Eritropoietina - proteină produsă în rinichi care stimulează eritropoieza.

Fabry, boala - patologie ereditară cu transmitere X-linkată, cauzată de deficiența enzimei lizozomale galactozidaza A, cu acumularea progresivă a ceramidelor, glicosfingolipidelor în diferite țesuturi și organe (vase, piele, rinichi, miocard, ochi, creier). Boala debutează cu parestezii și dureri severe în extremități (crizele Fabry), ulterior apar schimbări corneene și lenticulare, leziuni cutanate (angiokeratoame), accidente vasculare ischemice sau hemoragice, tulburări de ritm cardiac, infarct miocardic. Atingerea renală - microalbuminurie, proteinurie, izostenurie. Decesul prin IR, IC, AVC în decada a patra-a cincea de viață.

Fanconi, sindromul - disfuncție tubulară proximală care constă din glucozurie normoglicemică, aminoacidurie totală și hiperfosfaturie cu hipofosfatemie. Se poate asocia cu acidoză tubulară de tip II (prin pierdere de bicarbonați), hipouricemie, hipokaliemie, hipocalciemie.

Gamopatie monoclonală - paraproteinemie, disproteinemie; boli plasmocitare benigne sau maligne rezultând din proliferarea monoclonală limfocitară B cu formarea imunoglobulinelor omogene - paraproteinelor.

Gaura anionică plasmatică - diferența dintre concentrația măsurată a cationilor plasmatici (suma concentrațiilor sodiului și potasiului) și concentrația măsurată a anionilor plasmatici (bicarbonatul plus ionul de clor). Deoarece plasma este întotdeauna electroneutră, diferența este creată de anionii, care nu se măsoară de rutină (nemăsurabili): proteine, acizi organici, sulfatul și fosfatul. Gaura anionică normală este de 6-16 mEq/l.

Gaura anionică urinară - diferența dintre concentrația măsurată a cationilor și cea a anionilor.

Giordano, manevra - percutarea regiunii lombare cu vârful degetelor sau cu marginea cubitală a mâinii declanșează dureri vii în caz de litiază renală, pielonefrite, glomerulonefrite, abces perirenal, infarct renal.

Glomerulonefrite - afecțiuni glomerulare de natură inflamatorie.

Goodpasture, sindromul - complex clinic format din nefrita cu anticorpi anti-MBG și hemoragie pulmonară.

Gradient transepitelial - (electric sau de concentrație) diferența de concentrație sau de potențial electric dintre ambele părți ale epitelului tubular.

HELLP - sindrom de hemoliză, enzime hepatice crescute, trombocitopenie. Este o formă severă de preeclampsie, cu afectare hepatică.

Hematocrit - partea de sânge care este ocupată de eritrocite.

Hematuria - apariția sângelui în urină; *microhematuria* - cantitatea de hematii este mică și detectabilă doar prin microscopie; *macrohematuria* - cantitatea de hematii este suficient de mare pentru a schimba aspectul urinei.

Henoch-Shonlein, boala - vasculită leucocitoclastică a vaselor mici, mediată prin complexe imune circulante cu debut în copilărie. Se caracterizează prin purpură palpabilă, durere abdominală/hemoragii gastrointestinale, artrită, glomerulonefrită.

Hidronefroza - distensia și dilatarea sistemului calice-bazinet ca urmare a obstrucției urinare.

Hilul renal - partea medială a rinichiului conținând artera renală, vena renală și bazinetul renal.

Homeostazie - menținerea stabilă (constantă) a condițiilor din mediul intern al organismului.

Hormonul paratiroidian - (PTH) proteină produsă în glanda paratiroidă; în rinichi stimulează excreția fosfaților, reabsorbția calciului și producția formei active de vitamina D; în țesutul osos stimulează eliberarea fosfaților și calciului.

Izoosmotic - procese, care decurg fără a schimba osmolalitatea mediului. Reabsorbția izoosmotică a sodiului din filtrat înseamnă că sodiul atrage apa după sine, astfel că osmolalitatea filtratului nu este modificată.

Inulina - substanță liber filtrată, care apoi nu este reabsorbită, metabolizată sau secretată, ceea ce permite să fie folosită pentru determinarea ratei de filtrare glomerulară.

Interstițiu - țesut conjunctiv; în rinichi este țesutul, care nu este compus din vase, nefroni, ducturi sau alte structuri specializate.

Juxtaglomerular (aparatur) - aparatul juxtaglomerular este constituit din celulele tubulare ale maculei dense, celulele granulare ale arteriolei aferente producătoare de renină și din celulele mezangiale extraglomerulare adiacente.

Macula densa - partea distinctă a tubului distal situată în vecinătatea polului vascular al propriului glomerul și constituită din celule capabile să perceapă modificările în concentrația lichidului tubular. Împreună cu celulele specializate din arteriola aferentă și celulele mezangiale formează aparatul juxtaglomerular.

Medulara - partea internă a rinichiului, alcătuită din piramide. Conține ansele Henle, ducturile colectoare și *vasa recta*.

Mezangiul - țesutul intercapilar al glomerulului renal; conține celule mezangiale suspendate într-o matrice de material fibrilar omogen.

Mioglobina - proteină musculară cu capacitate de a lega oxigenul; este toxică pentru tubii renali.

Mioglobinuria - apariția mioglobinei în urină.

Nefritic (sindrom nefritic) - este cauzat de glomerulonefrita acută sau cronică, care se manifestă prin hematurie, proteinurie, hipertensiune și edeme, eventual insuficiență renală.

Nefrocalcinoză - depunerea difuză de calciu în țesutul renal.

Nefrolitiază - formarea de calculi în căile urinare.

Nefron - unitatea morfofuncțională de bază a rinichiului constituită din glomerul și tubii săi.

Nefrotic (sindrom nefrotic) - proteinurie marcată suficientă să producă hipoalbuminemie și edeme periferice.

Nefrotoxicitate - afectarea parenchimului renal, care se manifestă prin scăderea ratei filtrării glomerulare și/sau disfuncție tubulară.

Oligomeganefronia - un tip de hipoplazie renală congenitală, rezultă dintr-un defect al parenchimului renal cu reducerea numărului de nefroni. Ca rezultat are loc hipertrofia glomerulilor și tubilor renali cu hiperfiltrare. Diferă de hipoplazia simplă în care masa renală este redusă, dar numărul nefronilor este normal.

Osmolalitate - concentrația substanței (ca număr de particule) într-o cantitate anumită de apă (de obicei, pe 1 kg).

Osmoza - mișcarea apei printr-o membrană semipermeabilă dintr-o soluție cu osmolalitatea joasă (concentrație ca număr de particule mai mică) spre soluția cu osmolalitatea înaltă (concentrație ca număr de particule mai mare).

Papanicolaou, testul - diagnosticarea tumorilor căilor urinare prin cercetarea citologică a sedimentului urinar colorat cu hematoxilină-eozină. *Screening*-ul stărilor precanceroase de col uterin, punerea în evidență a celulelor atipice, leziunilor inflamatorii nespecifice, modificărilor precanceroase. Interpretarea rezultatelor se face în sistemul Bethesda, care numără 5 clase.

Paraproteina - proteină prezentă în concentrații mari și care reprezintă anticorpii produși în displazia de limfocite B, mai des mielom multiplu.

Pedicelele - prelungirile citoplasmice secundare (plecate perpendicular de la prelungirile primare) ale podocitelor. Interpătrunderea pedicelelor de la podocitele învecinate formează fanta de filtrare.

Pielonefrită emfizematoasă - infecție severă necrotizantă a parenchimului renal însoțită de colecție gazoasă în sistemul urocolector (se traduce prin pneumaturie), a parenchimului renal și/sau țesutul perinefric; este frecventă la pacienții cu diabet; prezentarea similară pielonefritei acute, dar evoluția este severă cu risc vital în cazurile netratate (din sepsis).

Pionefroză - infecție severă a sistemului colector renal; acumularea de puroi în pelvisul renal conduce la mărirea rinichiului în dimensiuni.

Podocalixina - glicoproteină încărcată electric negativ, care tapetează pedicelele celulelor epiteliale viscerale. Sarcina electrică menține pedicelele separat, astfel fantele de filtrare deschise permit filtrarea glomerulară.

Podocite - celulele epiteliale subțiri care intră în componența membranei glomerulare, astfel fiind o parte constitutivă a membranei glomerulare. Alcătuiesc foiaș viscerale a capsulei Bowman.

Polakiurie - creșterea numărului de micțiuni în 24 ore, însoțită frecvent de disurie.

Polichistine - proteine inserate în membranele celulare, care interacționează prin domeniile adezive cu alte membrane celulare sau molecule ale matricei extracelulare. Polichistina modificată în rezultatul mutației genei PKD 1 determină boala polichistică renală autozomal dominantă: celulele epitelului tubular renal nu reușesc să mențină o structură tubulară normală, permițând modificările chistice.

Policitemia - cantitate excesivă de hematii în sânge.

Polidipsia - consum excesiv de apă.

Poliuria - volum sporit al urinei.

Presiunea hidrostatică - presiunea fizică a apei, echivalent cu presiunea hidrostatică.

Presiunea oncotică - presiunea osmotică coloidală (a coloizilor).

Purpura trombocitopenică trombotică - o formă gravă de microangiopatie trombotică. Este caracterizată de pentada: febră, insuficiență renală, anemie hemolitică mecanică, trombocitopenie, manifestări neurologice. Agregarea plachetară excesivă este legată de leziunile endoteliale și eliberarea substanțelor proagregante. Factori etiologici: infecții, medicamente, deficit congenital de protează.

Rabdomioliza - afectarea sau distrugerea de mușchi cu eliberarea de mioglobină, care este nefrotoxică.

Renina - enzimă eliberată de către aparatul juxtaglomerular, care catalizează formarea de angiotensină II.

Tamm-Horsfall (proteina) - proteina Tamm-Horsfall este o componentă fiziologică a lichidului tubular apărută prin secreție constantă de către epiteliul tubular (în special în porțiunea ascendentă a ansei Henle). Alcătuiește scheletul cilindrilor, care se pot forma în tubii renali.

SIADH - (sindromul secreției inadecvate de hormon ADH, sindromul Schwartz-Barter) constă din hiponatremie, hiperosmolalitate urinară, eliminare sporită de sodiu cu urina, hipoosmolalitate a plasmei, ca rezultat al secreției majorate de ADH hipofizar sau ectopic. Este un diagnostic de excludere, se stabilește pe fondalul euvolemiei, în absența edemelor; funcțiile cardiacă, suprarenală, renală, hepatică - normale. Cauzele cele mai frecvente: afecțiuni ale SNC, tumori, infecții pulmonare, neoplazii, intervenții chirurgicale, medicamente (ciclofosfamida, vincristina, anestezice, antidepresante, clofibrat, fenotiazina).

Sindromul hemolitic uremic - sindrom de microangiopatie trombotică localizată predominant la nivelul microcirculației renale. Tabloul clinic este dominat de insuficiența renală acută cu HTA severă, precedată de diaree. Factorii declanșatori sunt virusuri, bacterii, medicamente. Se întâlnește mai des la copii.

Takayasu (arterita) - ("*boala fără puls*") vasculită sistemică granulomatoasă cu afectarea arterelor elastice mari (în special crosa aortei cu ramurile ei, aorta abdominală). Procesul inflamator mediat celular produce stenoză fibrotică segmentară, ocluzie, dilatație, modificări anevrismale. Clinic se manifestă prin claudicație intermitentă, sincope, semne neurologice, atrofie retiniană, ambliopie, atrofia mușchilor feței, hemiplegie, absența pulsului periferic.

Transportul activ - procesul de transportare care necesită energie sub forma de ATP.

Transportul pasiv - procesul de transportare care nu necesită energie.

Ureea - product rezidual al catabolismului proteic sintetizat hepatic. În rinichi ureea este filtrată, secretată și reabsorbită.

Uricozuric - care produce excreția acidului uric în urină.

Vasa recta - ramuri capilare lungi pare (descendente și ascendente) ce pleacă din cortex adânc în medulară, însoțind ansele Henle și apoi, la fel ca și ansele Henle, se reîntorc în cortex și se varsă în venulele corticale.

Vitamina D - hormon steroidian care în rinichi este transformat prin a doua hidroxilare în forma activă: 1,25-dihidroxicolecalciferol (1,25-(OH)₂D₃). Forma activă stimulează absorbția intestinală a calciului și fosforului.

RAPEL ANATOMOFIZIOLOGIC

Subiectul I

Rinichii. Localizare (retroperitoneal la nivelul ultimelor vertebre toracice și primelor vertebre lombare), masă (aproximativ 150 g fiecare), dimensiuni (lungimea 12 cm, lățimea 6-7 cm și grosimea 3 cm). Două zone distincte pe secțiune sagitală: regiunea corticală (externă), regiunea medulară (internă).

1. Nefronul

Unitatea morfofuncțională a rinichiului cu două componente principale: glomerulul (filtrarea plasmei) și tubii renali (filtratul se transformă în urină).

Glomerulul rețea de capilare între arteriola aferentă și arteriola eferentă inclusă într-o structură epitelială (capsula Bowman). Membrana glomerulară cu trei straturi: celulele endoteliale, membrana bazală (MB), celulele epiteliale viscerale. Filtrarea lichidului din capilare în capsula Bowman (spațiul urinar).

Celulele endoteliale fenestrate. Fenestrele permit contactul direct al plasmei cu MB glomerulară și cu mezangiul în porțiunile capilarului lipsite de MB.

Celulele epiteliale viscerale (podocitele, celulele podocitare). Înalt diferențiate (se divizează excepțional de rar). Prelungirile citoplasmatiche lungi (procesele primare) și procesele pediculate individuale, situate perpendicular față de primele (procese secundare, procese pediculate, pedicele). Interpătrunderea pedicelelor de la podocitele învecinate și formarea fantei de filtrare (*slit pore*) cu diametrul 25-65 nm. Membrana fantei de filtrare. Filamentul central între procesele pediculate învecinate. Învelișul electronegativ al membranei fantei (podocalixina, moleculă bogată în acid sialic). Alte componente ale membranei fantei de filtrare: nefrina, receptorul C3b, antigenul nefritei Heyman (gp330). Celulele epiteliale viscerale produc cea mai mare parte a constituenților membranei bazale glomerulare (MBG).

Celulele epiteliale parietale. Aplatizate, dispuse pe MB a capsulei Bowman fără prelungiri citoplasmice deosebite, formează peretele extern al capsulei. La polul urinar al nefronului celulele epiteliale plate trec brusc în celule cuboidale mici ale tubului proximal. La polul vascular al nefronului peretele extern al capsulei Bowman continuă cu epiteliul visceral (podocitele). Capacitatea de proliferare a elulelor epiteliale parietale în unele nefropatii grave cu formarea de "semilune".

Mezangiul: *celule mezangiale* într-o matrice de material fibrilar omogen. Lipsa MB între celulele mezangiale și celulele endoteliului capilar (permite pătrunderea în mezangiul a produșilor plasmatici, interacțiunea cu celulele inflamatorii, comunicarea directă cu celulele endoteliale prin factori de creștere, citokine, mediatori lipidici etc). Proprietățile celulelor mezangiale: contractile (contractia diminuează diametrul capilarului glomerular și suprafața de filtrare), fagocitare, de producere a matricei mezangiale. Numeroși receptori vasoactivi (în particular pentru AII) pe membrana celulelor mezangiale.

2. Principii generale de fiziologie renală

Funcțiile rinichiului: menținerea echilibrului hidro-salin și acido-bazic, excreția produșilor catabolismului și a substanțelor străine, producerea hormonilor.

Trei procese în formarea urinei: filtrarea glomerulară, reabsorbția tubulară, secreția tubulară.

Filtrarea glomerulară. Prin membrana glomerulară filtrată urina primară. Factorii ce limitează trecerea prin membrana glomerulară: dimensiunea moleculelor, sarcina electrică.

Funcția tubulară (transformă urina primară în urina secundară prin reabsorbție din lumenul tubular și prin secreție în tubi). Mecanismele transportului transtubular (proteine membranare specializate): difuziunea facilitată (transportul pasiv), transportul activ primar ("pompe", ATP-aze), transportul activ secundar, cotransportul, contra-transportul, osmoza, difuziunea pasivă.

Tubul proximal

Reabsorbția (60% din cantitatea filtrată de Na^+ , K^+ , Cl^- , Ca^{2+} , peste 90% din HCO_3^- , toți aminoacizii și toată glucoza) și secreția: eliminarea H^+ (crucială pentru metabolismul acido-bazic), secreția a numeroși cationi și anioni organici (eliminarea de toxine și medicamente).

Ansa Henle

Porțiunea descendentă. Difuziunea substanțelor prin pereți (foarte permeabili pentru apă, moderat permeabili pentru uree, sodiu și mulți alți ioni).

În porțiunea ascendentă subțire concentrarea urinei.

Segmentul îngroșat. Transportul activ intens al Na^+ și Cl^- din lumenul tubular în interstițiu. Impermeabilitatea pentru apă și uree face ca lichidul tubular să fie foarte diluat (segmentul de diluție al nefronului).

Nefronul distal

Tubul contort distal, tubii conectori, porțiunea corticală și medulară a ducturilor colectoare. Locul acțiunii hormonilor (aldosteronul, vasopresina) ce reglează excreția potasiului și hidrogen ionului, determinând concentrația finală a sodiului, potasiului și clorului în urină.

3. Transportul sodiului

Sodiul liber filtrat în glomerul.

Reabsorbția Na^+ și Cl^- în tubul proximal și în ansa Henle. ATP-aza Na^+/K^+ din membrana bazală și laterală a celulelor tubulare pompează activ ionii de sodiu din celulă în spațiul interstițial, cu trecerea ulterioară în capilarul sanguin. Concentrația ionilor de sodiu în celulă scade dramatic față de lumenul tubular.

În tubul proximal reabsorbite 65% din cantitatea de sodiu filtrată, în ansa Henle reabsorbite 25%. Porțiunea subțire descendentă a ansei Henle este permeabilă pentru apă, dar impermeabilă pentru sodiu, astfel că apa trece din lumenul tubular spre interstițiul hipertonic. Din contra, porțiunea subțire ascendentă a ansei Henle este permeabilă pentru sodiu, dar impermeabilă pentru apă.

Tubul distal responsabil de absorbția a 5% din cantitatea filtrată de sodiu. Potențialul electric negativ al lumenului tubular în această porțiune a nefronului determină o reabsorbție paracelulară a anionilor de Cl^- .

Ducturile colectoare responsabile de reabsorbția a 2-5% din cantitatea filtrată de sodiu. Din lumen în celulele principale sodiul este transportat datorită gradientului de concentrație creat prin activitatea ATP-azei sodiu/potasice.

Reglarea excreției renale a sodiului

Scăderea capitalului sodic total al organismului provoacă eliberarea reninei. Stimulenții pentru eliberarea reninei: scăderea volumului de sânge circulant (scăderea tensiunii în arteriola aferentă), micșorarea concentrației de Na^+ intratubular (semnalată de *macula densa*), creșterea impulsației simpatice în nervii renali.

4. Transportul potasiului

Potasiul ionul intracelular principal (intracelular 150 *mmol/l*, extracelular 4 *mmol/l*) - doar 2% din capitalul potasic total al organismului se află extracelular.

Factori ce influențează transportul transmembranar al potasiului:

- insulina stimulează contra-transportul Na^+/H^+ prin membrana celulară, ceea ce conduce la majorarea cantității de Na^+ intracelular, aceasta la rândul său promovând intrarea K^+ în celulă prin Na^+/K^+ -ATP-ază;

- stimularea β_2 -adrenoreceptorilor activează Na^+/K^+ -ATP-aza; β -blocantele pot majora concentrația plasmatică de K^+ , iar β -mimeticele pot produce hipokaliemie;

- în acidoză ionii de H^+ intrați în celule pot dislocui ionii de K^+ , ceea ce majorează concentrația lor plasmatică.

- hormonii tiroidieni stimulează sinteza Na^+/K^+ -ATP-azei; excesul acestor hormoni poate provoca hipokaliemie.

Potasiul completamente filtrat în glomerul. Spreosebire de sodiu, ionii de K^+ sunt aproape totalmente reabsorbiți de-a lungul tubului până când filtratul ajunge în tubii colectori, iar *cantitatea de K^+ excretată cu urina reprezintă ionii ce sunt ulterior secretați în ducturile colectoare*. (Consecință a acestui fenomen, importantă clinic, este capacitatea de a elimina surplusul de K^+ mai puțin dependent de RFG față de eliminarea ureei sau creatininei).

În *tubul proximal* reabsorbția a 65% din cantitatea de K^+ filtrată, în ansa Henle (porțiunea ascendentă groasă) 30% (reabsorbția potasică este legată de reabsorbția sodiului). În tubul distal reabsorbția potasiului dependentă de sodiu poate să continue.

Tuburile și ducturile colectoare. Celulele principale secretă potasiul, iar celulele intercalare reabsorb K^+ , secreția predominând net.

Celulele principale. Na^+/K^+ ATP-aza din membrana bazo-laterală pompează K^+ în celule. Potasiul părăsește celula sau prin canalele potasice din membrana apicală, sau prin cotransport cu ionul de Cl^- .

Celulele intercalare. Reabsorbția K^+ realizată prin transport activ primar de către H^+/K^+ ATP-aza din membrana apicală. Ulterior K^+ trece în interstițiu prin canalele potasice ale membranei bazo-laterale.

5. Mecanisme renale de reglare a echilibrului acido-bazic

Cantitatea ionilor H^+ de producție endogenă sau exogenă este echilibrată prin excreția acizilor.

Excreția renală a hidrogen ionilor. Rinichiul contribuie la homeostazia acido-bazică prin reabsorbția a 4500 *mmol* din bicarbonatul filtrat glomerular zilnic și prin generarea de bicarbonat nou. Aceste funcții îndeplinite prin secreția de H^+ ion în diverse segmente ale nefronului.

Transportul amoniului și echilibrul acido-bazic. Celulele epiteliului tubular (în special, ale tubului proximal) metabolizează glutamina, formând amoniacul și glucoza (în final bicarbonatul). Bicarbonatul trece în sânge, iar ionul NH_4^+ (care efectiv transportă ionul H^+) este eliminat în lumenul tubular prin Na^+/H^+ -antiporter-ul (capabil să transporte și ionul NH_4^+). Amoniacul (NH_3) poate difunda liber din celulele tubulare în lumen, unde se leagă de proton (H^+), formând ionul de amoniu (NH_4^+), care nu poate părăsi lumenul tubular prin difuziune liberă.

Principalul sistem tampon urinar este fosfatul de sodiu (tot fosfatul nelegat de proteinele plasmatică este filtrat cu reabsorbția ulterioară în proporție de 75%, restul de 25% fiind disponibil pentru tamponarea urinei). Însă, circa 90% din capacitatea sa

de tampon este consumată înainte ca pH-ul să scadă sub 5,7. De aceea, în mare parte eliminarea acidului se realizează prin excreția ionului NH_4^+ .

Transportul hidrogen ionului și bicarbonatului în diferite segmente nefronale

Tubul proximal. Reabsorbția a 80% din bicarbonatul filtrat. Aproape toată cantitatea H^+ ionilor secretați în tubul proximal servește acestor scopuri.

Secreția H^+ în lumen se face prin Na^+/H^+ -exchanger (NHE_3) în antiport cu sodiul, energia fiind furnizată de Na^+/K^+ -ATP-aza din membrana bazo-laterală. Trecerea ulterioară a bicarbonatului prin membrana bazo-laterală în interstițiu se face, în principal, prin cotransport cu sodiul (cărăușul implicat este $\text{Na}^+/\text{HCO}_3^-$ -cotransporter-ul) și, într-o măsură mai mică, prin contra-transport cu ionul de clor - $\text{Na}(\text{HCO}_3)_2/\text{Cl}^-$.

Ansa Henle. În porțiunea ascendentă groasă a ansei Henle reabsorbția din filtrat a încă 15% din bicarbonat prin mecanisme similare celor din tubul proximal.

Nefronul distal. Ionii H^+ secretați fie că contribuie la reabsorbția cantității rămase a ionilor bicarbonat, fie că se leagă cu sistemele tampon (excreția efectivă de acid). În porțiunea inițială a tubului distal continuă secreția hidrogen ionului prin schimbul cu sodiul (prin Na^+/H^+ -exchanger), iar în porțiunile distale secreția prin transport activ primar (H^+ -ATP-aza) în celulele intercalare.

Rolul rinichiului în menținerea echilibrului acido-bazic

Rinichiul reglează nivelul de HCO_3^- (bază).

În *acidoza metabolică* conținutul de bicarbonat (HCO_3^-) scăzut în plasmă și în filtratul glomerular. Acidoza stimulează direct metabolismul glutaminei în celulele tubulare, sporind cantitatea de NH_4^+ excretată urinar și producând bicarbonat nou. În plus, crește secreția ionului de hidrogen (prin urmare și reabsorbția bicarbonatului) în tubii proximali și în tubii distali. În tubul proximal aceasta se atinge prin sinteza crescută de Na^+/H^+ -exchanger pentru membrana apicală și prin sporirea activității $\text{Na}^+/\text{HCO}_3^-$ -cotransporter-ului în membrana bazo-laterală. Iar în tubul distal crește producția de H^+ -ATP-ază în membrana apicală a celulelor intercalare de tip A.

În *alcaloza metabolică* conținutul crescut de bicarbonat inhibă metabolismul glutaminei în celulele tubulare.

Răspunsul renal la alcaloză dependent de nivelul cloremiei. Concentrația scăzută de Cl^- agravează alcaloza metabolică. În ducturile colectoare secreția activă a ionului H^+ de către H^+ -ATP-ază este însoțită de mișcarea pasivă a Cl^- în aceeași direcție pentru a menține electroneutralitatea. În hipocloremie nivelul plasmatic de Cl^- (implicit și cel al filtratului) este redus, astfel gradientul de concentrație (care mișcă ionul de clor spre tub) este crescut. În consecință crește secreția ionului H^+ , implicit și reabsorbția bicarbonatului. Un alt mecanism: celulele intercalare de tip B din ducturile colectoare secretă bicarbonat în schimbul ionului Cl^- . Evident, că în condiții de hipocloremie excreția bicarbonatului diminuează.

6. Transportul renal al apei

Epiteliul *tubului proximal* permeabil pentru apă; reabsorbția ionilor urmată de deplasarea paracelulară a apei prin osmoză.

Porțiunea descendentă a ansei Henle permeabilă pentru apă și impermeabilă pentru ioni, în timp ce *porțiunea ascendentă* (atât segmentul subțire, cât și cel gros), din contra, este permeabilă pentru ioni și impermeabilă pentru apă. Ionul de sodiu și ionul de clor sunt transportați din lumenul porțiunii ascendente groase în interstițiul medular. Prin aceasta crește osmolalitatea interstițiului, ceea ce determină reabsorbția apei în porțiunea descendentă a ansei Henle.

Efectul izolat al mecanismului prin contracurent apărut prin funcția porțiunii ascendente a ansei Henle (micșorarea osmolalității conținutului porțiunii ascendente și majorarea osmolalității conținutului porțiunii descendente și a interstițiului). Efectul fluxului lichidian tubular (formarea gradientului osmotic corticomedular).

Tubul distal are o permeabilitate redusă pentru apă. Deoarece apa nu se reabsoarbe în acest segment nefronal, reabsorbția ionilor provoacă o diluare continuă a lichidului tubular.

7. Transportul renal al glucozei și al aminoacizilor

Glucoza și aminoacizii reabsorbiți complet din filtratul glomerular prin transport activ contra gradientului de concentrație la nivelul tubilor proximali.

Deplasarea glucozei prin membrana apicală împreună cu sodiul prin cotransportorul $\text{Na}^+/\text{glucoză}$ datorită diferenței de concentrație creată prin funcționarea Na^+/K^+ ATP-azei. Ulterior glucoza trece în interstițiu prin difuziune facilitată de o altă proteină. Capacitatea epitelului tubular de reabsorbire a glucozei și glucozuria.

8. Funcția endocrină a rinichiului

Rinichiul ținta acțiunii mai multor hormoni, locul de producere a hormonilor, locul de inactivare și eliminare a numeroși hormoni.

1) Rinichiul țintă pentru numeroși hormoni (inclusiv insulina, glucagonul, somatostatina, glucocorticoizii, catecolaminele și hormonii tiroidieni), însă 4 au semnificația cea mai mare: hormonul paratiroidian (PTH), aldosteronul, hormonul antidiuretic (ADH) și factorii natriuretici.

a) *Hormonul antidiuretic*. Secretat în nucleele supraoptice și paraventriculare ale hipotalamusului, transportat pe cale axonală în hipofiza posterioară. Scăderea osmolalității plasmatice sub 280 mOsm/kg semnalată de către osmoreceptorii hipotalamusului conduce la eliberarea de ADH. Alți factori de stimulare a secreției ADH (hipovolemia, angiotensina II, hipercapnia, hipoxia, adrenalina, cortizolul, steroizii

sexuali, traumatismul, modificarea temperaturii corpului, stimuli psihogeni).

La nivelul rinichiului ADH acționează asupra tubilor și glomerulilor.

- În tubi. Legarea de receptorii specifici (V_2 -receptorii) din celulele principale ale ducturilor colectoare produce fuzionarea veziculelor intracelulare cu membrana apicală (veziculele conțin proteine capabile să transporte apa - aquaporine, "canale de apă"). ADH mai stimulează activitatea $Na^+K^+2Cl^-$ -cotransportorului din porțiunea ascendentă groasă a ansei Henle, sporind activitatea mecanismului de multiplicare în contracurent (majorează gradientul osmotic corticomedular). La creșterea gradientului osmotic corticomedular contribuie și majorarea sub acțiunea ADH a permeabilității pentru uree a ducturilor colectoare din medula internă (nu însă și a celor corticale sau din medulara externă), ceea ce conduce la sporirea reciclajului medular al ureei. ADH amplifică efectul aldosteronului asupra reabsorbției sodice în tubul distal.

- Glomerular. ADH se fixează de receptorii V_1 din celulele netede musculare ale vaselor, cauzând vasoconstricție. Legându-se de receptorii celulelor mezangiale produce contracția acestora (rezultă reducerea suprafeței de filtrare).

b) *Aldosteronul* eliberat de către suprarenale sub acțiunea angiotensinei II stimulează reabsorbția distală a Na^+ și sporește secreția de K^+ și H^+ . Legându-se în celulele principale ale ducturilor colectoare cu receptorii steroidieni de tip I în citosol, formează un complex, care migrează în nucleu și promovează sinteza de noi canale sodice apicale și de ATP-ază sodiu/potasică pentru membrana bazo-laterală. Rezultă majorarea reabsorbției sodice.

c) *Parathormonul* (PTH) realizează trei efecte majore asupra rinichiului:

- crește reabsorbția tubulară a calciului (scade calciuria);
- inhibă reabsorbția tubulară a fosfatului (crește fosfaturia);
- stimulează activitatea 1α -hidroxilazei și, prin aceasta, producția de $1,25$ -dihidroxicolecalciferolului (forma biologic activă a vitaminei D_3).

d) *Peptidul atrial natriuretic* (ANP) eliberat în sânge de către miocardiocitele atriale și ventriculare la extinderea lor.

În celulele ducturilor colectoare legarea ANP de receptori speciali inactivează canalele sodice apicale și, implicit, diminuează reabsorbția sodiului. În plus, ANP inhibă sinteza reninei, diminuează eliberarea aldosteronului și crește RFG prin dilatarea arteriolelor aferente. Semnificația ANP constă în contracararea efectelor sistemului RAA prin antagonizarea efectelor angiotensinei II la toate nivelele de acțiune: asupra tonusului vascular, asupra secreției aldosteronului, asupra reabsorbției tubulare a sodiului și asupra creșterii celulelor vasculare.

2) Rinichiul sursă de secreție a unor substanțe cu acțiune hormonală

a) Secreția reninei (celulele aparatului juxtaglomerular) dependentă de: presiunea în arteriola glomerulară aferentă, tonusul simpatic, concentrația ionilor de clor și osmolalitatea lichidului din tubul distal (prin *macula densa*), eliberarea locală de prostaglandine.

b) *Eritropoietina* glicoproteină secretată de rinichi ca răspuns la hipoxie. Funcția de stimulare a eritropoezei. Pierderile importante de parenchim renal cauzează scăderea cantității produse de eritropoietină (rezultă anemia normocitară normocromă). Afecțiunile renale cu secreția de eritropoietină eventual sporită (polichistoza renală, chistul renal solitar, carcinomul renal) pot cauza policitemie. Eritropoietina sintetică în tratamentul anemiilor.

c) *Vitamina D* necesită două hidroxilări *in vivo* pentru a deveni hormonul potent ce reglează absorbția intestinală a calciului. Prima hidroxilare în poziția 25 a moleculei are loc în ficat. În celulele tubului renal proximal sub influența enzimei 1 α -hidroxilaza are loc cea de-a doua hidroxilare în poziția 1 a moleculei, formându-se produsul metabolic activ 1,25-(OH)₂-D₃. Etapa renală de hidroxilare este reglată (stimulare) de către PTH și de nivelurile scăzute de fosfat.

Scăderea activității enzimei 1 α -hidroxilaza în afecțiunile renale cu deficit de 1,25-(OH)₂-D₃. Rezultă scăderea absorbției intestinale a calciului și suferă mineralizarea osului.

Receptorii pentru 1,25-(OH)₂-D₃ în glandele paratiroide. Reducerea ocupării acestor receptori de către vitamină modifică pragul de eliberare a PTH la același grad de reducere a calciemiei. Astfel că, datorită scăderii absorbției intestinale a calciului (care induce o tendință spre hipocalciemie), precum și insuficienței relative de 1,25-(OH)₂-D₃, apare hiperparatiroidismul, care deseori se observă la pacienții cu afecțiuni renale (chiar și modest exprimate).

d) *Prostaglandinele* sintetizate renal: PGE₂ (predominant în medulară; altfel denumită medulină), PGF₂, PGD₂, PGI₂ (prostaglandina principală din stratul cortical; altfel denumită prostaciclina) și tromboxanul A₂.

Rolul prostaglandinelor în menținerea circulației arteriale renale și a filtrării glomerulare în condițiile vasoconstricției induse prin acțiunea A II, catecolaminelor și stimulării α -adrenergice. În condițiile de hipoperfuzie renală, inhibarea producției de prostaglandine cu medicamente AINS conduce la o scădere ulterioară a RFG, uneori suficientă pentru a cauza IRA. Prostaglandinele renale mai au un efect natriuretic tubular și antagonizează acțiunea ADH.

Prostaglandinele renale nu reglează secreția sodiului și apei în condiții normale, însă în unele circumstanțe (spre exemplu, IRC) vasodilatarea indusă de prostaglandine este foarte importantă pentru menținerea circulației renale. Iată de ce pacienții cu IRC sunt vulnerabili la scăderea ulterioară a debitului circulator renal sub tratament cu AINS. La fel și vârstnicii, mulți dintre care au funcția renală compromisă (afecțiuni vasculare, modificări de vârstă ale parenchimului renal).

e) Eliberarea de *enzime kininogenformatoare*. Sistemul kininogen-kallicrein-kinine cu rol important în reglarea circulației renale, în modularea excreției urinare de Na⁺ și apă.

f) *Endotelinele* (ET-1, ET-2, ET-3). Polipeptide vasoactive, cu acțiune asupra proliferării celulare și a transportului prin epiteliul tubilor renali. Acțiunea realizată doar la locul formării.

3) Rinichiul locul inactivării și eliminării a numeroși hormoni, inclusiv, insulina, PTH și calcitonina. În condițiile de insuficiență renală perturbată epurarea metabolică a acestor substanțe. Conotația clinică (la bolnavii cu diabet necesitatea în insulină poate să scadă odată cu progresarea insuficienței renale).

SIMPTOMELE FUNCȚIONALE ÎN AFECȚIUNILE APARATULUI UROEXCRETOR

Subiectul II

Simptome specifice afecțiunii aparatului uroexcretor (colică renală, macrohematurie), simptome nespecifice (fatigabilitate, inapetență, edeme generalizate), evoluție asimptomatică: depistare ocazională, nu rareori în stadiile avansate, prin modificarea analizei de urină sau elevarea creatininei plasmatice (efectuate în cadrul unui examen medical profilactic sau pentru o altă boală).

1. Durerea

În afecțiunile căilor urinare. Prin excitarea receptorilor din distensia bruscă a bazinețului, calicelor sau ureterului, afectarea vezicii urinare sau uretrei. Majoritatea bolilor renale (GN cronică, pielonefrita cronică fără fenomene de obstrucție) evoluează fără dureri. Localizarea (lombară, pe traiectul ureterului, pelvipерineală, vezicală), caracterul și evoluția durerii în determinarea nivelului și caracterului afectării.

Durerea lombară colicativă (colica renală, nefretică, ureterală)

Unilaterală, instalată brusc, de intensitate mare (bolnavul agitat), mai frecvent ondulantă (pe un fondal dureros continuu exacerbări rău tolerate).

Sediul durerii în stabilirea nivelului obstrucției căilor urinare. Obstacolul la nivelul joncțiunii pieloureterale produce dureri lombare, la nivelul strâmtoarei inferioare a ureterului - dureri abdominale și în organele genitale externe, obstacolul la nivelul joncțiunii ureterovezicale - durere pelvipерineală.

Iradieră. Ipsilateral spre hipocondru, flancul și fosa iliacă, organele genitale (testicul, labia mare), la rădăcina coapsei și pe fața anterioară internă a acesteia.

Durată. De la câteva minute până la zeci de ore, recidivând în funcție de cauză. Cedează la aplicarea de căldură, antispastice și antalgice (uneori necesare opiaceele).

Circumstanțe de apariție. Aport lichidian sporit, efortul fizic, trepidațiile.

Manifestări asociate. Uneori polakiuria, tenesme vezicale, eventual oligurie

reflexă până la anurie (oliguria adevărată apare doar în colica pe rinichi unic). Post-colicativ poliurie tranzitorie. Eventual manifestări reflexe cardiovasculare (bradicardie, modificări ale TA), digestive (greață, vărsături, ileus, meteorism), musculare (discretă contractură musculară antalgică lombară sau abdominală). De regulă evoluează cu afebrilitate; însoțită de febră în pielonefrită, pielocistită, tuberculoză, tumoră renală.

Examenu obiectiv. Hiperestezie cutanată lombară, manevra Giordano pozitivă, punctele ureterale dureroase, rinichi eventual puțin mărit și foarte dureros la palpare.

Aspectul macroscopic al urinei în orientarea etiologică: hematuria în litiaza nefroureterală, tumori renale, tbc, traumatism renal; urina tulbure și urât mirositoare în pielonefrita sau pielocistita acută.

Litiaza renourinară principala cauză de colică renală. Calculul trecut din bazineț în ureter obstruează ureterul la nivelul strâmtorilor ureterale naturale; obstrucția agravată de asocierea spasmului ureteral și edemului mucoasei. Migrarea calculului prin ureter tradusă prin modificarea localizării durerilor, eliminarea lui (în vezică sau în exterior) semnalată de dispariția durerii. Calculul angajat în peretele ureteral cauza colicii trenante.

Obstacolul ureteral manifestat prin colică mai poate fi produs prin cheaguri de sânge (traumatism renal, tumoră renală), dop de puroi (pielonefrită acută, tbc), fragment de țesut renal (necroză papilară, tbc, infarct renal) sau țesut tumoral.

Durerea lombară necolicativă

Situată profund în lombe, surdă, mai frecvent bilaterală; rareori iradiază descendent; poate fi acută sau cronică. Micțiunea o poate accentua (în refluxul vezicoureteral) sau atenua (reducerea distensiei bazinețale). Apare în urma distensiei capsulei renale prin: procese inflamatorii (nefropatii interstițiale acute, GN acută), obstrucții vasculare (tromboză de venă renală, ocluzie de arteră renală), colecții subcapsulare renale.

Durerea vezicală (cistalgia)

Durere hipogastrică sau retropubiană, surdă, intensificată de micțiune (pre-, intra- sau postmicțional) cu iradiere în uretră sau perineul anterior. De regulă, însoțită de arsuri/usturimi micționale, tenesme vezicale, disurie sau polakiurie.

Este permanentă în procesele inflamatorii (nespecifice sau tuberculoase) sau tumorale ale vezicii urinare, frecventă la femei în menopauză (în lipsa inflamației).

Cistalgia din retenția de urină este intensă, cu accentuări la intervale din ce în ce mai scurte, însoțită de senzația imperioasă de micțiune.

Durerea pelviparineală

Localizată la nivelul bazinului cu iradiere în perineu, uretră, funiculosrotal. Accentuată din mers, în poziție șezândă, la tușeul rectal/vaginal. Apare în uretrite (în uretritele acute însoțită de scurgeri uretrale purulente), prostatite, inflamații și tumori ale vezicii urinare.

2. Tulburările de micțiune

Polakiuria

Creșterea numărului de micțiuni în 24 ore.

Prin *reducerea capacității funcționale a vezicii urinare* (inflamații nespecifice sau din tbc, tumori intraluminale, compresie extravezicală - uter gravid, tumori metroanexiale, ascită voluminoasă), *distensie vezicală* (disectazia de col vezical, retenția cronică de urină în adenomul de prostată) sau *reflector* - creșterea excitabilității căilor urinare din procese patologice extravezicale: inflamația prostatei, a veziculelor seminale sau uretrei, urolitiază extravezicală (bazinet, calice, ureter), tbc renală, hemoroizi. *Polakiuria prin poliurie* (însoțită de creșterea volumelor urinare) fiziologică (ingestie crescută de lichide), indusă medicamentos (diuretice) sau din diverse boli renale și extrarenale (DZ, insuficiența renală compensată, diabet insipid). Polakiuria nocturnă (adenom de prostată, tbc urogenitală), diurnă (litiază vezicală, prolaps genital) sau continuă (cistite acute/cronice, tumori vezicale, obstacole subvezicale).

Semnificația diagnostică a contextului clinic. Polakiuria însoțită de micțiuni dureroase caracteristică cistitelor, însoțită de disurie sugerează un obstacol vezical sau *tabes dorsalis*. Asocierea cu colici renale sugerează litiaza renoureterală, prezența febrei și urinilor tulburi sugerează infecția urinară înaltă (pielonefrită, pielocistită). Însoțită de hematurie în tumorile vezicale (benigne sau maligne) și în litiaza vezicală.

Micțiunea rară

Micțiunea rară (1-2 micțiuni în 24 ore) cu diureză normală în boli care cresc capacitatea vezicală (megavezică congenitală sau dobândită, diverticuloză vezicală). Micțiunea rară cu oligurie în insuficiența renală acută.

Disuria

Definește *dificultatea* actului micțional (*însoțită sau nu de dureri*). Efort anormal pentru urinare (încordarea presei abdominale, apăsarea pe hipogastru, pe perineu, aplecarea în față). Jetul subțire și întrerupt, la sfârșit senzația că vezica urinară nu s-a golit complet. Disuria inițială, terminală sau totală. Cauze: boli vezicale (cistite, tuberculoză, tumori, calculi), boli prostatice (inflamații, adenom, cancer), boli uretrale (uretrite, stricturi), compresii vezicale (tumori, procese inflamatorii pelviperitoneale, prolaps genital la femei), afecțiuni neurologice medulare sau ale SNC.

Micțiunea dureroasă

Dureri și usturime la micțiune posibile în aceleași afecțiuni urologice ce provoacă și disuria. Apariția premicțională a durerilor (afecțiuni de col vezical), la începutul micțiunii (afecțiuni de col vezical și de uretră posterioară), la sfârșitul micțiunii (cistite), continuă (în uretrite); dureri postmicționale în procesele perivezicale (pericistite).

Micțiunea imperioasă

Nevoia de a urina imediat. Adeseori însoțită de tenesme vezicale (micțiuni dureroase, imperioase, ineficiente). Apare în infecții ale tractului urinar, afecțiuni neurologice, hipertrofia de prostată, distensia vezicală avansată.

Retenția de urină

Imposibilitatea de a elimina urina acumulată în vezică. Completă sau incompletă, acută sau cronică. La examenul fizic "globul vezical", ultrasonografic vezica supraplină, iar sondajul vezical sau puncția vezicală suprapubiană duce la evacuarea unor cantități mari de urină.

Cauze:

a) locale: obstacole uretrale (calculi, stricturi, tumori, corpi străini), afecțiuni prostatice stenozante (adenom, cancer, prostatită), afecțiuni ale colului vezical;

b) reflexe: postoperator, peritonite acute, traumatisme ale bazinului;

c) neurologice: leziuni medulare, afecțiuni ale sistemului nervos central.

Retenția *acută* de urină. Dureri acute în hipogastru la intervale din ce în ce mai mici, însoțite de senzația imperioasă de micțiune, agitație, anxietate. Obiectiv deformarea ovoidă, bombată a regiunii hipogastrice, foarte dureroasă chiar la o palpăre blândă. La percuție matitatea nu se schimbă odată cu poziția bolnavului. Sondajul vezical sau puncția suprapubiană elimină 600-2000 ml urină. Urina trebuie evacuată, altfel se produce efracția peretelui în peritoneu (peritonită) sau în spațiul Retzius (infiltrare până la spațiul retroperitoneal).

Retenția *cronică* de urină. Volum rezidual postmicțional din ce în ce mai mare. La un volum considerabil, presiunea intravezicală poate forța sfincterul vezical, apărând micțiunile involuntare prin supraplin. Subiectiv disurie, polakiurie, lipsa senzației de ușurare la sfârșitul micțiunii, eventual febră sau subfebrilitate (asocierea infecției urinare). Globul vezical poate ajunge la dimensiuni importante cu dureri atenuate sau chiar fără dureri. Vezica urinară de volum crescut se evidențiază prin percuție, palpăre (palpăre + tușeu rectal/vaginal), examen ecografic, sondaj vezical.

În cazurile de retenție cronică de urină cu vezica urinară de volum normal doar examenul ecografic sau sondajul vezical este diagnostic.

Incontinența de urină

Emisia involuntară de urină.

În *incontinența de urină adevărată* nu există deloc reținere de urină în vezică prin pierderea funcției de rezervor a acesteia (incontinența cu vezica goală). Apare în afecțiunile vezicale (disectazie de col, inclavarea de calcul la nivelul colului vezical), dar mai des în afecțiunile medulare prin pierderea controlului sfincterian. În *incontinența de urină falsă* din cauza retenției cronice de urină se realizează micțiuni involuntare prin prea plin. *Incontinența de urină la efort* (tuse, strănut, ortostatism) la multipare, în rupturile de perineu, după intervențiile chirurgicale pe prostată.

Enurezis - pierderea de urină din timpul somnului. Normal la copilul mic și patologic după vârsta de 3 ani. În primul rând cauze psihice și mai rar neurologice sau locale.

3. Tulburările de diureză

Poliuria

Creșterea diurezei peste 2000 ml pe 24 ore. Fiziologică sau patologică, tranzitorie sau permanentă, de cauze renale sau extrarenale.

Poliuria fiziologică la ingestia crescută de lichide, expunerea la frig sau stres.

Poliuria patologică tranzitorie în afecțiuni renale (faza de reluare a diurezei în IRA, în faza de convalescență a GN acute) sau extrarenale (convalescența unor boli infecțioase ca febra tifoidă, hepatita virală, malaria; liza pneumoniei; după crize dureroase - colici renale sau biliare; după accese de epilepsie; după paroxismele de tahicardie, în special, supraventriculară) sau după administrarea de diuretice.

Poliuria patologică permanentă

Poliuria în DZ prin creșterea osmolalității urinare din glucozurie (este hiperstenurică).

În insuficiența renală cronică poliuria este secundară leziunilor tubulare ce împiedică reabsorbția apei, creșterii filtratului glomerular pe nefron, încărcăturii osmotice per nefron, lipsei de răspuns la ADH. Poliuria nu este corelată cu osmolalitatea crescută a plasmei și se însoțește de o densitate urinară scăzută (este hipostenurică).

Poliuria din boala Addison (prin hipocortizolemie) este hiperstenurică (se pierde clorura de sodiu cu urina).

În diabetul insipid poliuria din lipsa ADH (nu are loc reabsorbția apei în celulele principale ale ducturilor colectoare). Este masivă (10-30 l/24 ore), hipostenurică (frecvent sub 1008) și se corectează prin administrarea de ADH.

Poliuria din diabetul insipid nefrogen apare datorită insensibilității celulelor principale ale ducturilor colectoare la acțiunea ADH. La fel masivă și hipostenurică, însă nu se corectează prin administrarea de ADH.

Poliuria psihogenă (dipsomania, potomania). Consum masiv de apă din stimulenți psihici. În unele afecțiuni psihice ingestia masivă de apă poate duce la hipoosmolalitatea plasmei cu consecințe grave ("intoxicație cu apă"). Cura de sete normalizează diureza și echilibrul hidrosalin.

Oliguria

Oliguria (diureza 500-750 ml/24 ore) fiziologică (reducerea ingestiei lichidelor, transpirații abundente) sau patologică, de cauze renale sau extrarenale.

Mecanisme: scăderea filtrării glomerulare prin reducerea suprafeței de filtrare, scăderea presiunii eficace de filtrare, creșterea reabsorbției tubulare de apă, prezența unor obstacole incomplete în evacuarea urinei. Observată în: IRC, GNA, sindromul nefrotic în perioada de stare, obstrucția căilor urinare, insuficiența cardiacă congestivă,

ciroza hepatică cu ascită, denutriția avansată, deshidratări (stenoza pilorică, enterite), excesul de hormon antidiuretic (SIADH).

Anuria

Anuria definește scăderea diurezei sub 100 ml/24 ore. Diureza între 100 și 500 ml pe 24 ore definește oligo-anuria. Mecanisme: 1) prerenale (hipovolemie, scăderea TAs sub 70 mm Hg, ocluzie de arteră renală pe rinichi unic *etc.*); 2) renale (nefropatii glomerulare, interstițiale, tubulare sau vasculare difuze); 3) postrenale (nefropatia obstructivă).

Anuria este caracteristică pentru IRA și pentru stadiul final, uremic al IRC. Diferențierea de retenția de urină (există urină în vezică).

Nicturia

Volumul diurezei nocturne este egal sau îl depășește pe cel diurn (în mod normal diureza nocturnă reprezintă 1/3 din cea totală). Nicturia apare în IRC compensată, insuficiența cardiacă dreaptă sau globală, ciroza hepatică decompensată vascular. Mecanisme: creșterea fluxului plasmatic și al filtrării glomerulare în clinostatism, acidoza nocturnă, dominanța tonusului vagal.

Opsiuria

Definește eliminarea întârziată de urină față de momentul ingestiei lichidelor (la sănătos aproape toată apa ingerată se elimină în următoarele 4 ore). Mecanism: tulburări de absorbție și reabsorbție a apei din cauza dereglărilor în sinteza și metabolizarea principalilor hormoni ce reglează circuitul apei (aldosteronul și ADH). Întâlnită în ciroza hepatică, în insuficiența hepatică, în SIADH.

4. Edemul renal

Două tipuri de edem renal:

- *nefritic* - prin incapacitatea rinichilor de a elimina sodiul ingerat (GNA);
- *nefrotic* - prin scăderea presiunii coloidosmotice a plasmei (exemplu, în SN).

Caracteristica edemului renal: alb, moale, pufos, cu godeu, cu temperatura cutanată normală. Inițial la pleoape, față, organele genitale externe (zonele cu presiune hidrostatică tisulară minimă) și premaleolar (zonele cu presiune hidrostatică vasculară maximă), fiind mai accentuat dimineața. Tendința de generalizare (anasarca).

5. Urini modificate

Macrohematuria

Hematuria (eliminarea prin micțiune a unei urini cu sânge provenit din tractul urinar deasupra uretrei anterioare - parenchim renal, calice, bazinet, uretere, vezică, uretra posterioară) și uretroragia (sângerarea din uretra anterioară).

Hematurie macroscopică (peste 100 000 hematii/cm³) și hematurie microscopică (microhematurie, eritrociturie) - între 1 000 și 100 000 hematii/cm³/min.

Aspectul urinei în macrohematurie: "spălături de carne" sau un sediment roșu aprins/vișiniu, uneori brun-roșietică (degradarea hemoglobinei; mai frecvent în hematuria renală), rareori cu cheaguri de sânge (afecțiuni extrarenale).

Diferențierea de modificare a culorii urinei din cauza eliminării unor substanțe:

- hemoglobina (hemoglobinurie) - reacție pozitivă la Hb însă absența hematiilor la examenul microscopic; apare în sindroamele hemolitice, hemoglobinuria paroxistică, accidentele transfuzionale *etc.*;

- mioglobina (mioglobinurie) - absența hematiilor la examenul microscopic însă reacție pozitivă la Hb; prezența mioglobinei se confirmă spectroscopic, electroforetic sau prin radioimunoanaliză; apare în sindromul de strivire, în rabdomioliză;

- porfirinele (porfiriea cutanată tardivă a adultului): urinile proaspete au aspectul normal, însă la păstrarea de câteva ore capătă culoarea roșu închis;

- urobilina (afecțiuni hepatice) sau bilirubina directă (în icterele mecanice);

- urați (în hiperuricemii); culoarea brun roșietică;

- medicamente (rifampicină, sulfametoxazol, ibuprofen, fenitoină, levodopa, nitrofurantoin) sau alimente (sfeclă roșie, mure, coloranți alimentari).

La femei urina "hematurică" în rezultatul contaminării cu sânge uterin (flux menstrual, avort, cervicită).

În raport cu jetul urinar hematurie: inițială (din uretră sau prostată), terminală (din vezică), totală (din rinichi, căile urinare superioare sau hematurie vezicală masivă). Proba celor 3 pahare în stabilirea orientativă a sediului hematuriei (doar la sexul masculin).

Cauzele hematuriei foarte numeroase, procesul de stabilire exactă dificil și laborios. Anamneza în direcția cauzelor posibile, circumstanțelor de apariție a hematuriei. Semnele și simptomele clinice generale sau locale asociate, localizarea hematuriei în raport cu jetul urinar. De regulă necesare investigații instrumentale multiple și complexe, efectuate după un anumit algoritm.

Hematuriiile macroscopice solitare, fără nici un simptom de însoțire (20% cazuri). Asocierea cu alte simptome sau semne orientează asupra etiologiei:

- precedată de o colică renală hematuria sugerează o litiază renourinară; pe de altă parte, colica renală poate fi un efect al hematuriei masive (trecerea cheagurilor provoacă accelerarea și intensificarea peristaltismului ureteral);

- retenția urinară la un bărbat vârstnic sugerează un adenom de prostată;

- rinichii mari, boselați semnifică rinichi polichistici;

- manifestări hemoragipare: coagulopatie sau leucemie;

- frison și polakidurie: infecție urinară joasă (cistită);

- pierdere ponderală și alterarea stării generale: neoplasm (de rinichi, vezică);

- la 10-21 zile după o infecție streptococică și însoțită de edeme, HTA, proteinurie exprimă o GNA;

- la un diabetic hematuria însoțită de colică renală și febră orientează către o necroză papilară (complicație frecventă la acești pacienți);
- însoțită de febră, frison, polakiurie și manevra Giordano pozitivă orientează spre o pielocistită sau pielonefrită acută;
- însoțită de surditate (în special, în prezența antecedentelor familiale de hematurie, insuficiență renală și surditate) exprimă boala Alport;
- hematuria macroscopică repetitivă provocată de infecțiile căilor respiratorii superioare este frecventă în glomerulonefrite, în special, în nefropatia prin IgA.

Urini tulburi

Aspectul tulbure al urinei dat de prezența în cantitate mare de leucocite (piurie), eritrocite, mucus și celule descumate sau, după mai multe ore, de precipitarea în urina alcalină a fosfatului amorf sau de multiplicarea microbilor.

Urina tulbure încă de la emisie în: GNA (opalescentă ca spălăturile de carne, însoțită de proteinurie, iar în sediment hematii, cilindri hematici), pielonefrita acută (aspect de zeamă de varză; sedimentul bogat în leucocite, cilindri leucocitari, mucus, floră microbiană abundentă), sindromul nefrotic (aspect lăptos datorită lipiduriei).

Determinarea cauzei tulburării urinei prin *încălzire* (urinele ce se clarifică la cald datorează tulburarea uraților de sodiu) sau adaosul de acizi (HCl dizolvă oxalații de calciu; acidul acetic dizolvă carbonații de calciu; toți acizii tari dizolvă fosfații amoniaco-magnezieni și fosfații de calciu, sulfatul de calciu rămânând insolubil).

Urini cu miros neplăcut

Miros intens amoniacal în unele infecții urinare severe (bacteriile scindează ureea în amoniac), de acetonă în DZ cu cetoacidoză, de hidrogen sulfurat după un consum exagerat de hrean, usturoi sau cafea (fermentarea mercaptanului).

Pneumaturia

Gaze în urină provenite fie din fermentația glucozei prezente în urina diabeticilor, fie din intestin în caz de fistule vezico-intestinale.

Chiluria

Prezența de limfă în urină. Se însoțește de proteinurie asemănătoare cu cea din SN. Apare prin efracția limfaticelor renale din neoplasme sau limfangioame.

6. Particularitățile anamnezei în afecțiunile sistemului renourinar

Vârsta, sexul, condițiile de viață și de muncă importante pentru orientarea diagnosticului. La copil frecvente anomaliile tractului urinar, tubulopatiile congenitale, infecțiile urinare. La matur frecvente urolitiaza, infecțiile urinare, iar la vârstnici probabilitatea mare a leziunilor tumorale. Pielonefrita acută mai frecventă la femei (particularitățile anatomice ale aparatului urogenital).

Simptome nespecifice. Cefaleea, iritabilitatea, acufenele, fosfenele, somnolența, tulburările văzului din HTA nefrogenă. Hemoptizia la un bolnav renal sugerează edemul pulmonar (din insuficiența renală acută sau cronică), sindromul Goodpasture, infarctul pulmonar (la un pacient cu GN complicată cu tromboză venoasă renală), endocardita septică. La prezentarea în stadiul avansat al diverselor suferințe renale eventual simptomele uremiei: astenie, fatigabilitate, scădere ponderală, dureri abdominale (uneori falsul abdomen acut), tulburări digestive (anorexie, grețuri, vărsături, diaree). Infecțiile urinare se pot însoți de febră/subfebrilitate, eventual frisoane, artralгии. Simptomele/semnele de artrită frecvente în atingerile renale din afecțiunile sistemice: LES, amiloidoză, purpura Henöch-Schonlein, crioglobulinemie, sarcoidoză.

Antecedentele personale

Infecțiile recente (infecțiile streptococice pot conduce la GNA poststreptococică, infecția stafilococică de oricare localizare poate produce abces renal sau perinefric; septicemiile, difteria, febra tifoidă, leptospiroza, gripa și alte infecții respiratorii pot evolua cu GN), bolile infecțioase cronice (tbc, luesul) sau focarele cronice de infecție (bucofaringiene, ORL, dentare, ginecologice).

Antecedentele urologice (malformații renourinare, reflux vezicoureteral, adenom de prostată, litiază urinară, manevre urologice instrumentale, infecții urinare), cardiovasculare (HTA produce nefroangioscleroza; valvulopatiile pot cauza embolia și infarctul renal; endocardita septică produce GN; insuficiență cardiacă cu rinichi de stază), endocrine și metabolice (nefropatia diabetică; pielonefrita acută și necroza papilară în DZ; nefropatia interstițială gutoasă și litiaza urică în gută), gastroenterologice (IRA în gastroenterite; oliguria în ciroza hepatică decompensată), hematologice și oncologice (SN paraneoplazic; metastaze renale sau obstrucții de căi urinare prin tumori; afectare renală din hiperuricemie; leziuni prin iradiere), reumatologice (atingere renală în scleroza sistemică, dermatomiozită, LES, periarterita nodoasă).

Eventualul consum de medicamente nefrottoxice (în special AINS) sau de droguri.

Anamneza heredocolaterală. Depistarea polichistozei renale, sindromului Alport, nefropatiei diabetice, bolii Fabry, nefrosclerozei hipertensive și nefritei lupice. Semnificația antecedentelor heredocolaterale dovedită (într-o măsură mai mică) și pentru glomeruloscleroza focală segmentară.

E *Subiectul III* XAMENUL DE URINĂ

Indispensabil în depistarea și managementul afecțiunilor renourinare. Evaluarea compoziției calitative (proteine, glucoză, corpi cetonici, hemoglobină, nitriți *etc.*) și pH-ului urinar, aprecierea concentrației (densitatea specifică, măsurarea osmolalității) și microscopia sedimentului urinar. La necesitate examinare bacteriologică.

Transparența.

Culoarea. Modificată în macrohematurie sau din pigmenți endogeni (hemoglobina, mioglobina, bilirubina, urobilina, porfirine) ori exogeni - medicamente (rifampicină, sulfametoxazol, ibuprofen, fenitoină, levodopa, nitrofurantoin, quinidină, albastru de metilen) sau alimente (sfeclă roșie, mure, coloranți alimentari).

Densitatea urinei variază de la 1003 la 1030 în funcție de concentrația substanțelor dizolvate. Măsurare cu urodensimetrul, prin metoda refractometrică și cu bandelete speciale.

Izostenuria - densitatea urinară egală cu cea a plasmiei (1010).

Densitatea majorată prin prezența glucozei, proteinelor, a substanțelor de contrast (2,5 g/l de glucoză sau 3,3 g/l de proteine ridică densitatea urinară cu o unitate).

Densitatea urinară ca o măsură a capacității renale de a concentra urina. Diureza excesivă în hiperglicemie, sub tratamentul cu diuretice sau după dezobstrucția căilor urinare, caracterizată prin izostenurie. Poliuria din excesul de lichide sau în cadrul diabetului insipid este însoțită de urini mult diluate (densitatea 1004 și mai joasă).

În absența proteinuriei, glucozuriei sau a substanțelor de contrast iodinate densitatea urinară peste 1018 denotă prezervarea capacității de concentrare. Când densitatea nu depășește 1017 la proba de concentrație a urinei, poate fi vorba de reducerea numărului de nefroni în cadrul glomerulopatiilor cronice sau de leziuni tubulare.

Măsurarea densității utilă pentru diferențierea azotemiei prerenale de necroza tubulară acută. Determinarea periodică a densității urinare la bolnavii cu urolitiază (necesară menținerea unei concentrații joase a urinei).

Osmolalitatea urinei (numărul de molecule dizolvate într-un kilogram de apă) reflectă mai fidel capacitatea de concentrare și de diluție a rinichilor. Valorile normale ale osmolalității urinare 50-1200 *mOsm/kg* H₂O (miliosmolul reprezintă presiunea osmotică dezvoltată de un milimol dintr-o substanță nedisociată - uree, creatinină, glucoză - sau de un miliechivalent dintr-un electrolit disociat).

Măsurarea osmolalității bazată pe determinarea punctului de îngheț (nu se practică în mod de rutină).

Relația directă între densitate și osmolalitate (în condițiile absenței moleculelor dense). Estimarea osmolalității urinare reieșind din densitate, aplicând formula: Osmolalitate = (Densitatea urinară – 1000) x 40.

pH-ul urinar la normal între 4,5 și 8,0.

Măsurătoarea cât mai curând posibil după emisie: creșterea bacteriilor ureazice poate majora pH-ul (amoniacul produs alcalinizează urina), iar scindarea glucozei de către bacterii cu formarea de acizi organici poate scade pH-ul. Măsurarea pH cu bandelele insuficient de exactă pentru a fi folosită la stabilirea diagnosticului de acidoză tubulară.

Diurn pH-ul urinar tinde spre valorile minime (eliminarea ionilor H⁺ necesară pentru menținerea echilibrului acido-bazic în condițiile producției endogene de acizi - în medie 1 *mmol/kgc/24* ore). Alcalinizarea tranzitorie a urinei după mese (alimentația vegetariană ridică pH-ul, regimurile cu carne scad pH-ul) sau la folosirea bicarbonaților.

Urina constant alcalină în acidoza tubulară distală sau în infecțiile urinare cu germeni ce produc scindarea amoniacală a ureei (spre exemplu, *Proteus spp.*).

Proteinuria - manifestarea cea mai frecventă a maladiilor renale. Estimare cu bandelele urinare ("urme" semnalează 0,1-0,2 g proteine pe litru; "1+" aproximativ 0,3 g/l; "2+" aproximativ 1 g/l; "3+" aproximativ 3-5 g/l, iar "4+" semnifică o concentrație de peste 20 g/l). Dezavantajele metodei (reacții fals-pozitive în urinile alcaline, sensibilitatea mică în detectarea globulinelor și a lanțurilor ușoare ale imunoglobulinelor - necesară determinarea proteinuriei prin metoda denaturării chimice la suspectarea proteinuriei cu lanțurile ușoare). Bandelele standard insuficient de sensibile pentru detectarea microalbuminuriei. Proteinuria depistată necesită evaluarea sub aspect cantitativ (dozarea în urina pe 24 ore) și calitativ, examen riguros în vederea stabilirii factorului etiologic.

Glucozuria. Metodele semicantitative bazate pe reacția glucozooxidază/peroxidază (Glucotest). Limita de detecție (peste 0,5 g/l). Determinarea cantitativă a glucozuriei prin metoda colorimetrică cu ortotoluidină sau metoda enzimatică cu hexochinază.

Prezența glucozei în urină în DZ (glicemia peste pragul reabsorbției tubulare a glucozei de aproximativ 1,8 g/l). Glucozuria în condiții de glicemie normală: fie ca o manifestare izolată a reabsorbției tubulare deficitare, fie în cadrul unei tubulopatii generale congenitale (sindrom Fanconi) sau dobândite.

Determinarea glucozuriei pentru urmărirea tratamentului hipoglicemiant. Însă, glucoza mai poate persista în urină timp îndelungat după normalizarea glicemiei, de aceea, nu are rost determinarea zilnică a glucozuriei la pacienții cu DZ. Și din contra, prin scăderea importantă a RFG la diabetici glucoza poate fi absentă în urină, în ciuda hiperglicemiei.

Cetonuria. Determinarea prin metoda bazată pe reacția dintre acetoacetat și nitroprusiat cu generarea unui produs de culoare purpurie. Test fals pozitiv la unii pacienți tratați cu levodopa. Cetonuria în cetoacidoza diabetică, cetoacidoza alcoolică sau cetoacidoza din inanție.

Hematuria. Metoda cu benzi-test (bazată pe activitatea peroxidică a hemoglobinei cu oxidarea ulterioară a unui cromogen). Hb liberă produce colorația uniformă a spotului respectiv de pe bandetă, iar hematiile intacte produc colorația punctiformă.

Mioglobina la fel produce test pozitiv, datorită activității peroxidazice intrinseci. De aceea, în urina pozitivă la hematurie prin metoda benzilor-test pot lipsi hematiile la examenul microscopic. În acest caz pe lângă mioglobinurie (eventual din rhabdmioliză) explicația poate fi hemoglobinuria (spre exemplu, din hemoliză intravasculară). Testul fals pozitiv în prezența altor oxidanți (substanțe iodinate, hipoclorid, peroxidaza bacteriană) și fals negativ în prezența acidului ascorbic.

Leucocituria. Metode semicantitative (esterazele din granulocite scindează esterii pirolici ai aminoacizilor cu eliberarea pirolului, care este detectat cu o substanță cromogenă). Suficient de sensibile (pozitive de la o cantitate de granulocite capabilă să producă 5-15 leucocite/câmp microscopic). Rezultate fals negative (în glucozurie, la tratamentul cu cefalexină sau tetraciclină și în urinile cu densitatea crescută). Contaminarea cu conținut vaginal produce rezultate pozitive în absența infecției căilor urinare.

Nitrituria. Metodă *screening* pentru bacteriurie. Bazată pe proprietatea bacteriilor Gram negative de transformare a nitraților urinari în nitriți, detectați de către substanța cromogenă din bandetă. Rezultate fals negative (în prezența acidului ascorbic, în infecțiile cu enterococi sau cu alte bacterii Gram negative incapabile să transforme nitrații, când urina s-a aflat în vezică timp insuficient de îndelungat pentru a permite formarea cantității detectabile de nitriți, de obicei, patru ore).

1. Examinarea sedimentului urinar

Examenul *calitativ* (urina fără întârziere centrifugată pentru a preveni alterarea elementelor figurate). Examenul *cantitativ*; teoretic trebuie ținut cont de debitul urinar (rezultatele exprimate în elemente pe minut), practic suficientă aprecierea numărului elementelor la o unitate de volum (*ml* sau *mm³*). La examenul de rutină, se folosește aprecierea cantității de elemente ale sedimentului urinar prin exprimarea numărului lor mediu pe câmp microscopic al microscopului (media a cel puțin 10 câmpuri).

Hematuria

Provine de la nivel renal, din căile urinare sau din tractul genital feminin. În număr peste 3-4 pe câmp microscopic aproape constant are semnificație patologică.

Morfologia hematiilor influențată de proveniență (nivelul de trecere în urină), de densitatea și de pH urinar. Hematiile provenite din parenchimul renal *modificate* (dismorfice, crenelate, cu precipitate citoplasmatic submembranare, veziculate), cele din căile excretorii *nemodificate* (în condiții de absență a variațiilor semnificative de osmolalitate și pH urinar).

Hematuria microscopică > 10 000 hematii/*ml* constatată repetat și în condiții de bună prelevare cu certitudine este patologică și are aceeași semnificație ca și macrohematuria, cu care deseori alternează. Poate proveni atât din căile urinare, cât și din parenchimul renal (în acest caz cel mai frecvent este vorba de o GN). Asocierea cu proteinuria și cu cilindrii hematici este aproape diagnostică pentru glomerulonefrită.

Hematuria din glomerulonefrită corespunde hiper celularității glomerulare difuze sau focale.

Leucocituria

Limita superioară a normalului pentru leucocitele din urină (1-2 leucocite/câmp microscopic, mai exactă fiind raportarea la debitul urinar - sub 15 leucocite/*ml*).

Proveniență la nivel renal, în căile urinare sau prin contaminare (din tractul genital feminin). Nemodificate sau cu morfologia schimbată (greu de diferențiat de celulele epiteliale). Prezența proteinuriei peste 0,5 *g/l* și/sau a cilindrilor leucocitari sugerează sursa renală.

Leucocituria cu granulocite neutrofile alterate sugerează infecția urinară (superioară sau inferioară) și indică repetarea însămânțării urinare în caz de bacteriurii negative precedente. Rareori apare și în infecțiile periureterale (ileită, apendicită).

Predominarea eozinofilelor (colorația Wright) sau a limfocitelor sugerează nefrita interstițială alergică; posibilă și în prostatita acută, infecțiile urinare, reacția de reject a transplantului.

Celulele epiteliale

Celulele epiteliale provin prin descumare din uroteliu (de la calicele renale până la meatul uretrei) și din tubii renali. Semnificația semiologică joasă.

Celulele epiteliului renal tubular. Se pot confunda cu leucocitele degenerate, celulele epiteliului de tranziție și cu histiocitele. În cantități mari pot semnala necroza tubulară acută, rețelul acut de transplant, pielonefritele și GN acute, însă apar și în infecțiile virale, în intoxicații. Celulele epiteliale tubulare (posibil și alte celule epiteliale) se pot încărca cu lipide, în special cu esterii de colesterol, prezentând vacuole (corpusculi ovalari grăsoși), care în lumina polarizată apar în "cruce de Malta". Corpusculii ovalari grăsoși se observă în sindromul nefrotic, însă semnificația lor diagnostică sau prognostică nu este cunoscută.

Celulele epiteliale cu morfologie *atipică*, situate în placcarde sau izolat, sugerează neoplazia vezicală și indică examenul citologic prin metoda Papanicolaou.

Cilindruria

Cilindrii - mulaje ale tubilor renali distali. Scheletul cilindrilor din glicoproteine Tamm-Horsfall (componentă fiziologică a lichidului tubular apărută prin secreție constantă de către epiteliumul porțiunii ascendente a ansei Henle). Iată de ce marea majoritate a cilindrilor se formează în tubul distal și în tubii colectorii (doar în caz de existență a proteinelor Bence-Jones în ultrafiltratul tubilor proximali cilindrul se pot forma la acest nivel al tubilor renali).

La normal (funcție de concentrația și pH-ul lichidului tubular) glicoproteinele Tamm-Horsfall se gelifică și formează *cilindrii hialini*. Singurii cilindrii hialini nu au semnificație patologică, decât atunci când sunt prezenți în număr mare. Cilindrii *hialino-celulari* sau *celulari* (funcție de numărul elementelor celulare fixate de cilindrul hialini).

Cilindrii *hematici*. Semnalează originea glomerulară a hematiilor (cel mai adesea în GN). Culoarea verzuie.

Cilindrii *granuloși*. Formarea prin degenerarea elementelor celulare incluse în cilindru (hematii, leucocite, celule epiteliale) sau prin degenerarea unor proteine plasmatice existente în ultrafiltrat și incluse în matricea cilindrului (ultimii se mai numesc *cilindri fin granuloși*). Traduc afecțiunea renală, însă sunt nespecifici, întâlnindu-se într-o varietate de boli (cel mai frecvent în GNRP, în necroza tubulară acută).

Cilindrii *ciroși* apar din degenerarea cilindrilor granuloși rămași timp îndelungat în lumenul tubilor distali ("cilindri de stază prelungită"). Dimensiunile mai mari (se formează în tubii dilatați - atrofi tubulară); se întâlnesc în IRC.

Cilindrii *leucocitari*. Semnifică infecția interstițială acută sau cronică a parenchimului renal (pielonefrita) sau nefrita interstițială.

Cilindrii *grăsoși* în sindromul nefrotic.

Cilindrii *epiteliali* (celule epiteliale renale tubulare în diferite stadii de degenerescență). Cilindrii cu celule epiteliale renale tubulare degenerate se pot confunda cu cilindrii leucocitari.

Absența cilindrii nu are semnificație, în schimb prezența cilindrilor are o valoare semiologică importantă, în special, când prezența incluziunilor în matricea cilindrilor a fost bine definită la examinarea în contrast de fază.

Cristaluria. Semnificația diagnostică mică a cristaluriei (mărturisește tendința de formare a calculilor) din substanțe în mod normal prezente în urină (săruri de calciu, acid oxalic, acid uric și urați). Semnificația diagnostică mare a cristalelor alcătuite din substanțe ce în mod normal nu se găsesc în urină (atestă o tulburare metabolică).

2. Examenul bacteriologic al urinei

Prelevarea probei (din mijlocul jetului urinar al micției matinale după o toaletă genitală externă minuțioasă). Respectarea cerințelor față de recipient și transportarea spre laboratorul bacteriologic.

Metode semicantitative

Screening-ul prin metodele chimice de depistare a bacteriuriei (rezultatul pozitiv dictează efectuarea examenului prin urocultură). Depistarea bacteriuriilor importante prin metode bacteriologice semicantitative: metoda ansei calibrate, metoda lamei scufundate (*dip-slide*).

La microscopia sedimentului bacteriile prezente cvaziconstant fără a însemna o bacteriurie semnificativă. Însă prezența bacteriilor în urina necentrifugată semnalează clar o infecție a tractului urinar.

Urocultura cantitativă

Bacteriuria semnificativă (*bacteriurie patologică, bacteriurie de infectare*) - peste $10^5/ml$, *bacteriuria de contaminare* (din uretră în timpul micțiunii) - întotdeauna sub 10^3 ; și *bacteriuria nesemnificativă* (între $10^3-10^4/ml$).

Concordarea rezultatelor uroculturii cu *leucocituria* (leucocituria semnificativă, și în special cu polimorfonucleare, orientează spre infecția renourinară).

Flora urinară nespecifică. Predominarea *E. coli*. Printre ceilalți mai pot fi stafilococii, enterococii, bacilul piocianic, protei.

Micobacteria tuberculozei. Necesitatea mediilor speciale și a însămânțării îndelungate. Posibila asociere cu alți germeni - "*nespecifici*".

Infecțiile urinare cu clamidii și cu micoplasmă. Necesitatea mediilor de cultură speciale. De obicei, confirmarea prin detectarea antigenilor specifici.

3. Modificări caracteristice de sediment urinar

Sedimentul urinar sursă importantă de informație diagnostică și prognostică în afecțiunile renourinare. Necesitatea interpretării în contextul clinic și al rezultatelor de laborator.

Sindromul de nefrită acută. Urina eventual de culoare roșie ("spălături de carne") sau brun-roșietică și opalescentă. Hematurie și proteinurie moderată prin metoda benzilor-test. Microscopic hematii și cilindri hematici, cilindri granuloși și cilindri hialini; cilindrii leucocitari puțini.

Sindromul nefrotic. Urina transparentă, eventual de aspect lăptos (în lipiduria marcată). Sedimentul urinar mai puțin modificat față de sindromul de nefrită acută. Predomină cilindrii hialini și corpusculii grăsoși ovalari (sau cilindrii grăsoși). În număr mic cilindrii granuloși, celulele epiteliului tubular renal și cilindrii hematici.

În unele forme de *glomerulonefrită cronică* pot coexista elementele sindromului nefritic cu cilindrii ciroși (manifestare a atrofiei tubulare) și proteinuria marcată prin metoda benzilor-test.

Pielonefrita. Cilindri leucocitari și leucocite (PMN degradate) în număr mare, bacterii în număr mare.

Infecțiile tractului urinar inferior. Absența cilindrilor leucocitari.

Necroza tubulară acută. Multiple celule tubulare, cilindri epiteliali și cilindri granuloși.

EXPLOAREA FUNCȚIONALĂ *Subiectul IV* RENALĂ

Obiectivele explorării funcționale renale:

1) Aprecierea *deficitului funcțional renal global* (în nefropatiile cronice avansate) prin:

- măsurarea ratei de filtrare glomerulară (RFG), ca un indice al numărului de nefroni rămași activi (deoarece însumează filtrarea prin fiecare dintre ei);

- evaluarea numărului de tubi renali activi prin aprecierea masei maxime de substanță T_m , care este fie secretată (T_m de secreție), fie excretată (T_m de excreție) pe o unitate de timp.

2) Aprecierea tulburărilor *funcțiilor renale particulare* (pe un număr total de nefroni normal ori mai mult sau mai puțin redus): funcția de concentrare, funcția de acidifiere, funcția de reabsorbție sau de secreție a diferitor constituenți urinari.

1. Măsurarea ratei de filtrare glomerulară

Clearance-ul renal al unei substanțe - volumul virtual de plasmă, pe care rini-
chiul este capabil să-l depureze de acea substanță într-un minut.

Măsurarea RFG după clearance-ul creatininei (Cl_{CR})

Metoda cea mai des aplicată în practică de determinare a RFG. Concentrația plasmatică a creatininei este determinată de echilibrul dintre formare (care este în funcție de masa musculară, la rândul ei, în funcție de sex și vârstă) și excreție (aproape în exclusivitate prin filtrare glomerulară). Pentru determinarea RFG necesar debitul urinar al creatininei (colecție urinară de 24 ore) și o singură probă sanguină pentru concentrația plasmatică a creatininei.

Valorile normale ale Cl_{CR} (110 ± 20 ml/min la femei, 130 ± 20 ml/min la bărbați).

Estimarea ratei de filtrare glomerulară după nivelul creatininemiei

Cantitatea de creatinină formată în mușchi la fiecare persoană este relativ stabilă, deci, între RFG și creatininemie relația invers proporțională (scăderea filtrării glomerulare conduce la majorarea creatininemiei). Creatininemia (simplu de efectuat, intră în analiza biochimică de rutină) în calitate de *indice al masei nefronale* la observarea dinamică a aceluiași bolnav.

Creatininemia indiciu relativ bun de observare a evoluției nefropatiilor atât timp, cât rămâne în limitele normale. În stadiul avansat al afecțiunilor renale nici creatininemia, nici *clearance*-ul creatininei nu mai reflectă fidel scăderea RFG. Creatininemia irelevantă pentru evaluarea RFG la pacienții cu vârsta, sexul, talia și ponderea diferită (masa musculară diferită determină variate nivele de producere a creatininei endogene).

Valori normale de creatininemie (bărbați 70-114 $\mu\text{mol/l}$, femei 53-88 $\mu\text{mol/l}$).

Clearance-ul creatininei calculat din creatininemie

Formule ce leagă vârsta, sexul, masa corporală și nivelul creatininemiei cu filtrarea glomerulară (Cockroft și Gault, 1976):

$$Cl_{CR} = [(140 - \text{vârsta}) \times \text{greutatea}] / (P_{CR} \times 72) \quad \text{pentru bărbați}$$

$$Cl_{CR} = \{[(140 - \text{vârsta}) \times \text{greutatea}] / (P_{CR} \times 72)\} \times 0,85 \quad \text{pentru femei unde:}$$

Cl_{CR} este în ml/min, vârsta în ani, greutatea în kg și P_{CR} în miligrame pe decilitru.

Formulele pentru P_{CR} exprimată în $\mu\text{mol/l}$ sunt următoarele:

$$Cl_{CR} = [(140 - \text{vârsta}) \times \text{greutatea}] / (P_{CR} \times 1,23) \quad \text{pentru bărbați}$$

$$Cl_{CR} = [(140 - \text{vârsta}) \times \text{greutatea}] / (P_{CR} \times 1,04) \quad \text{pentru femei.}$$

Măsurarea ratei de filtrare glomerulară după clearance-ul ureei

Tehnica similară *clearance*-ului creatininei (se practică concomitent), dar rolul Cl_{UR} în determinarea RFG ne semnificativ (deoarece ureea este supusă nu doar filtrării glomerulare, ci și secreției și reabsorbției în măsură variabilă în funcție de reabsorbția apei și de concentrația ADH). Valorile Cl_{UR} sub 50 ml/min sunt patologice.

Nivelul ureei plasmaticice

Luat izolat nivelul ureei plasmaticice (normal 2,5-6,4 mmol/l) indice imperfect al funcției renale, fiind influențat de: starea funcțională hepatică, de factori dietetici, de starea de hidratare (în condițiile de deshidratare, prin creșterea reabsorbției apei sporește și reabsorbția ureei, producând o creștere a concentrației ureei plasmaticice în lipsa oricărei disfuncții renale). Ureea sanguină *creșcută* în: catabolism proteic sporit (infecții, traumatisme, DZ decompensat), aport mărit de proteine alimentare, folosirea unor medicamente (sulfonamide, tetraciclină, acid aminosalicilic, glucocorticoizi). Ureea sanguină *scăzută* în hepatopatiile grave, mixedem, la aportul alimentar proteic redus, la folosirea unor medicamente (levodopa, streptomycină, acid ascorbic).

Măsurarea RFG după marker-ii exogeni ai filtrării

Clearance-ul inulinei nu se folosește în practică. Măsurarea RFG folosind substanțe marcate cu izotopi radioactivi: cel mai frecvent ^{131}I iotalamat, ^{99m}Tc DTPA sau ^{99m}Tc EDTA.

2. Factorii care pot influența determinarea creatininei și a RFG

Creatinina nu doar filtrată, ci și secretată în tubul proximal. La sănătos excreția tubulară 5-10% din cantitatea filtrată de creatinină, iar la bolnavii cu IRC avansată fracția eliminată pe cale tubulară poate atinge 20-40-60% din toată cantitatea eliminată urinar (deci Cl_{CR} supraestimează RFG foarte semnificativ). Gradul de supraestimare a RFG prin Cl_{CR} este impredecibil, deoarece secreția tubulară în timp variază inexplicabil la același pacient și între diverși indivizi.

Medicamente (cimetidina, trimetoprim, spironolactona, amiloridul) ce inhibă secreția tubulară de creatinină, cauzând majorarea concentrației plasmaticice a creatininei (P_{CR}) și scăderea *clearance*-ului ei (Cl_{CR}), fără a influența RFG.

Deși determinanta principală a creatininemiei este metabolismul muscular, o sursă de eroare în determinarea P_{CR} este carnea ingerată (poate aduce până la 30% din cantitatea totală de creatinină excretată cu urina).

Degradarea extrarenală a creatininei (în intestin sub acțiunea microflorei transformată în metilamină și CO_2). Crește foarte semnificativ în IRC.

Substanțe exogene ce pot da reacție pozitivă cu reagenții pentru creatinină (cefalosporine, spironolactonă, cetone, în special, acetoacetatul).

3. Explorarea irigatului sanguin renal

Determinarea irigatului sanguin renal bazată pe determinarea fluxului plasmatic renal (FPR).

Substanțe cu excreție exclusiv renală și completamente extrase de către rinichi la o singură tură circulatorie (concentrația lor în vena renală este egală cu zero), nemetabolizate în rinichi și ce nu modifică fluxul plasmatic renal - sarea sodică a acidului paraaminohipuric (PAH). În conformitate cu principiul Fick fluxul plasmatic renal este egal cu *clearance*-ul PAH.

Întrucât nu tot sângele intrat în artera renală irigă țesutul renal funcțional (o parte pleacă spre țesutul adipos, spre capsula renală, astfel că sângele venelor ce drenează aceste țesuturi va conține o anumită cantitate de PAH), fluxul plasmatic determinat prin *clearance*-ul PAH numit flux plasmatic renal eficace (FPR_{ef}). Cunoscând fluxul plasmatic renal eficace și hematocritul (Ht), se calculează fluxul sanguin renal eficace (FSR_{ef}). Cunoscând fluxul plasmatic renal eficace (FPR_{ef}) și rata filtrării glomerulare (RFG), se determină acea parte a fluxului plasmatic renal, care a fost filtrată în glomeruli - fracția filtrată (FF).

Alte metode de evaluare a irigatului sanguin renal (*clearance*-ul ^{131}I hipuranului, *clearance*-ul diodrastului, *clearance*-ul acidului 5-hidroxiindolacetic, *flow*-metrie electromagnetică, "spălarea" rinichiului de gaze inerte, tehnica protoxidului de azot etc). Laborioase și foarte costisitoare nu aduc informație mai valoroasă clinic față de RFG. Utilizate în activitatea de cercetare.

EXPLORAREA FUNCȚIEI TUBULARE

Unele boli renale afectează inițial sau predominant structurile tubulointerstițiale, provocând disfuncția epitelului diferitor porțiuni ale tubului renal. Explorarea funcției tubilor renali proximali sau distali poate avea o semnificație clinică majoră.

4. Explorarea reabsorbției tubulare

Determinarea transportului maxim al glucozei

Glucoza filtrată în glomeruli și apoi reabsorbită activ în tubii proximali; la normal reabsorbția completă. Pragul reabsorbției - nivelul plasmatic la care capacitatea mecanismelor de transport (T_m) este depășită și glucoza restantă în tubi apare în urina finală.

Din punct de vedere al reabsorbției glucozei nefroni "slabi" (saturare rapidă a capacității de transport al glucozei) și nefroni "puternici" (saturează mai greu capacitatea de transport al acestei substanțe). La o creștere progresivă a glicemiei (implicit și nivelului glucozei în ultrafiltratul glomerular) primele urme de glucoză în urină apar după saturarea capacității de transport a nefronilor slabi. Momentul când capacitatea de transport al glucozei a tuturor nefronilor este saturată corespunde *transportului maxim al glucozei* (T_{mGl}).

Două căi principal diferite de apariție a glucozei în urină.

Prima: glicemia peste nivelul pragal (în jur de 10 mmol/l) și glucoza nereabsorbită apare în urină (în DZ rău controlat - cauza cea mai frecventă a glucozuriei).

A doua cale: deficiența mecanismului de reabsorbție tubulară a glucozei (T_{mGl} scăzut, coborârea "pragului renal") - glucoza apare în urină chiar și în condițiile unui nivel plasmatic normal (diabet zaharat nefrogen). Defecte ereditare ale proteinelor ce determină reabsorbția glucozei în celulele epitelului tubilor proximali, afectarea funcției celulelor epiteliale în boli dobândite (intoxicații cu metale grele, cistinoză).

Tehnică. Administrarea unei cantități mari de glucoză cu determinarea glicemiei și glucozuriei (urina recoltată prin sondaj vezical) la intervale de 10 minute.

Alți indici ai disfuncției tubulare proximale

Hipokaliemia în asociere cu kaliuria normală (peste 40 mmol/24 ore) sau crescută mărturisește o insuficiență a epitelului tubilor proximali de a reabsorbi potasiul (în lipsa unei alte cauze explicabile ca tratamentul cu diuretice tiazidice sau hiperaldosteronismul). Hipofosfatemia în absența unor cauze cunoscute (consumul de substanțe ce leagă fosforul în intestin, hiperparatiroidismul primar). Aminoaciduria ca semn al disfuncției tubulare proximale.

5. Explorarea excreției tubulare

Capacitatea maximă de transport a tubilor (T_m) și determinarea ei cu substanțe secretate activ la nivel tubular (PAH, diiodrastul) în concentrații ridicate.

Valorile normale ale T_{mPAH} cea mai bună măsură a masei de țesut tubular funcțional.

6. Explorarea mecanismului de diluție și concentrare a urinei

Menținerea izotoniei mediului intern prin travaliul osmotic al rinichiului de a economisi fie apa (funcția de concentrare), fie substanțele osmotice active (funcția de diluție a urinei).

Explorarea sumară a mecanismelor de economisire a apei sau a electroliților în practica clinică de rutină prin densimetrie. Aprecierea aproximativă a osmolalității urinare din densitate [$\text{Osmolalitatea} = (\text{Densitatea urinară} - 1000) \times 40$].

Densimetria fracționată (proba Castaigne). Măsurată densitatea urinei emise spontan timp de câteva zile (alimentație normală și fără restricție hidrică), calculând diferența zilnică (D_d) dintre D_{max} și D_{min} a zilei respective. La normal D_d variază între 12 și 25 unități; în insuficiența renală cronică D_d rămâne sub 10 (incapacitatea rinichiului de a se adapta încărcăturii osmotice diferite).

Proba Zimnițki. Se determină volumul și se măsoară densitatea urinei recoltate la intervale de 3 ore, timp de 24 ore. La normal oscilații mari ale volumului (predomină diureza în orele de zi) și ale densității între 1010 și 1025. În IRC nicturie și reducerea capacității de concentrație până la izostenurie.

Clearance-ul apei libere și reabsorbția apei libere

În nefron apa liberă este generată în segmentul de diluție (porțiunea ascendentă a ansei și partea inițială a tubului distal), unde solviții sunt reabsorbiți din ultrafiltrat fără apă. Determinarea *clearance*-ului apei libere în evaluarea capacității rinichiului de a concentra sau dilua urina.

Clearance-ul apei libere este *pozitiv* în situația când nivelul de ADH este redus (sau ADH este inefficient) și urina este hipoosmotică. Toată apa liberă generată în porțiunea de diluție a nefronului este excretată cu urina, deoarece în astfel de condiții partea finală a tubului distal și ducturile colectoare sunt impermeabile pentru H_2O .

Clearance-ul apei libere este *negativ* în situația când nivelul de ADH este crescut și urina este hiperosmotică. Toată apa liberă generată în porțiunea de diluție a nefronului (și chiar mai multă) este reabsorbită în partea finală a tubului distal și ducturile colectoare. Pentru a evita incomoditățile legate de termenul "*clearance negativ*" se introduce termenul "reabsorbția apei libere" (T_{H_2O}), care este egal numeric cu Cl_{H_2O} , însă are semnul opus (adică semnul plus pentru Cl_{H_2O} negativ și viceversa).

Cl_{H_2O} egal cu *zero* înseamnă că nu are loc excreția apei libere; urina are osmolaritatea egală cu cea a plasmii (izostenurie). Cl_{H_2O} egal cu zero se întâlnește doar sub tratament cu diureticele de ansă, care blochează reabsorbția natriului în porțiunea ascendentă groasă a ansei Henle. Deoarece nu se reabsorb solviții la acest nivel, nu are loc generarea apei libere și, prin urmare, ea nici nu poate fi excretată.

Deci, capacitatea de diluție a urinei (ca răspuns la încărcătura hidrică) este afectată la pacienții tratați cu diuretice de ansă. La fel și capacitatea de concentrație în condițiile aportului hidric redus este scăzută, deoarece diureticele de ansă afectează generarea gradientului osmotic corticomedular (inhibând cotransportul $Na^+K^+2Cl^-$ și mecanismul de concentrare prin contracurent).

7. Proba de concentrație

Evaluare exactă a funcției renale.

Condiții necesare pentru buna exercitare a funcției de concentrare:

- concentrația ADH să poată spori în condițiile de restricție a apei;
- receptorii pentru ADH din tubii colectori să fie funcționali;
- prezența unui gradient osmotic de concentrație cortico-papilar;
- debitul osmolilor în tubul renal să nu fie foarte ridicat.

Probele de concentrare a urinei pun în evidență alterările funcției de concentrare și stabilesc mecanismele:

- 1) diminuarea secreției ADH:
 - diabet insipid hipofizar (total sau parțial);
- 2) mărirea sarcinii osmolare pe nefron:
 - hiperglicemie;
 - aport exagerat de proteine cu alimentele;
 - insuficiență renală cronică;
- 3) insensibilitatea ducturilor colectoare la concentrații normale de ADH:
 - diabet insipid renal;
 - nefropatii ce interesează interstițiul și medulara (nefropatii interstițiale, amiloidoză, polichistoză), hipercalcemia și hipokaliemia (prin suprimarea gradientului cortico-papilar necesar);
 - alterarea medicamentoasă a receptorilor (litiu, demedociclina).

Tehnică. Restricție hidrică completă 15 ore (crește osmolalitatea plasmatică, care stimulează secreția hipofizară de ADH) cu colectarea urinei de la ora a 12-a la ora a 15-a (se măsoară volumul și osmolalitatea) și prelevarea de sânge la ora a 12-a și la ora a 15-a (se determină osmolalitatea plasmatică și concentrația ADH).

Rezultate *la normal*: debitul urinar $< 0,6 \text{ ml/min}$, osmolalitatea plasmatică normală ($< 298 \text{ mOsmol/l}$), osmolalitatea urinară $> 850 \text{ mOsmol/l}$, raportul osmolalității urinare la cea plasmatică ($U_{\text{osm}}/P_{\text{osm}}$) între 3 și 4, concentrația plasmatică a ADH între 3 și 6 pg/ml.

Rezultate în *tulburarea de reabsorbție a apei*: debitul urinar rămâne crescut, osmolalitatea urinară crește slab (rămânând relativ joasă), osmolalitatea plasmatică crește progresiv ($> 325 \text{ mOsmol/l}$ în cazurile severe), raportul $U_{\text{osm}}/P_{\text{osm}}$ mic (eventual sub 1), greutatea corporală scade cu 1-2 kg, natremia poate depăși 144 mmol/l , concentrația plasmatică a ADH poate fi crescută (tulburarea de reabsorbție a apei la nivel renal) sau diminuată (tulburarea de reabsorbție a apei de origine hipofizară).

Rezultate în cazul *diurezei osmotice*: debitul urinar în jur de 2 ml/min ; osmolalitatea plasmatică tinde să sporească; osmolalitatea urinară rămâne în jur de $300\text{-}350 \text{ mOsmol/l}$; raportul $U_{\text{osm}}/P_{\text{osm}}$ în jur de 1; concentrația plasmatică a ADH $> 6 \text{ pg/ml}$.

Interpretare

Proba de concentrație este indicată pentru evaluarea unei poliurii.

Proba de concentrație potențial periculoasă la bolnavii cu IRC, la care nici nu aduce informație suplimentară - funcția de concentrare este neapărat compromisă în cazurile cu scădere considerabilă a filtrării glomerulare.

Dacă restricția hidrică din cursul probei se soldează cu urini de concentrație normală, este o poliurie prin aport crescut de apă (potomanie, polidipsie primară). În aceste situații osmolalitatea plasmatică rămâne permanent normală.

Cazurile cu incapacitate de concentrare a urinei (P_{osm} crescută semnificativ pe parcursul probei iar greutatea corporală scăzută, apărând o deshidratare importantă, uneori chiar periculoasă, dacă proba nu este oprită la timp) semnaleză pierderea renală a apei, însă nu definesc natura tulburării. În condițiile de imposibilitate a dozării ADH prin radioimunoanaliză, la precizarea diagnosticului contribuie proba cu vasopresină (la sfârșitul probei de concentrație se administrează s.c. 5 UA de vasopresină sau pe cale nazală analogul sintetic al ei).

Dacă administrarea hormonului scade diureza și se stabilizează greutatea corpului, crește osmolalitatea urinei - se confirmă insuficiența secreției de ADH de origine hipofizară. Când administrarea hormonului nu aduce nici o schimbare - se stabilește diagnosticul de diabet insipid nefrogen.

Interpretarea valorilor ADH în plasmă în cursul probei de concentrație (între 3 și 6 pg/ml valori normale; < 3 pg/ml valori joase în cadrul diabetului insipid hipofizar parțial; < 0,5 pg/ml valori prăbușite în cadrul diabetului insipid hipofizar total; > 12 pg/ml valori crescute în cadrul diabetului insipid renal).

8. Proba de diluție

Evaluează capacitatea rinichiului de a excreta încărcătura hidrică. Argumentată doar în situația când rinichii sunt neafecțați, prin urmare, evaluează reglarea hormonală a excreției apei, în particular - inhibarea secreției ADH (deoarece în caz de afecțiune renală capacitatea de diluție este neapărat afectată, cât și capacitatea de concentrație). Proba nu este recomandată în insuficiența suprarenaliană, la bolnavii cu anxietate sau cu dureri (rezultatele modificate prin secreția ADH la acești stimuli).

Administrare *per os* rapid a 20 ml apă/kgc (nu mai mult de 1200 ml) cu colectarea urinei la fiecare 60 min pe parcursul a 3 ore.

La normal debitul urinar sporește, osmolalitatea urinară scade sub 80 mOsm/l (sau densitatea sub 1003), raportul U_{osm}/P_{osm} sub 0,2, iar concentrația plasmatică a ADH tinde spre zero (sub 1,5 pg/ml). Masa corporală revine la inițială în 2 ore.

În caz de *tulburare a excreției apei* debitul urinar nu sporește și osmolalitatea urinară rămâne crescută, iar osmolalitatea plasmatică scade (cu raportul U_{osm}/P_{osm} sub 0,5), la fel ca și natremia. Pentru interpretarea corectă a testului este necesară dozarea ADH.

9. Explorarea mecanismului de acidifiere a urinei

pH-ul urinar puțin important pentru aprecierea funcției renale și pentru aprecierea echilibrului acido-bazic (doar o mică parte din cantitatea de acid excretată urinar se află sub forma de ioni H^+ liberi, majoritatea - sub formă de ion de amoniu și de aciditate titrabilă în legătura cu tamponul fosfat).

Gaura anionică urinară

În urină numărul total de cationi este egal cu cel de anioni (principiul electro-neutralității).



Gaura anionică reprezintă diferența dintre cationii și anionii măsurabili.

$$\text{GA}_u = (\text{Na}^+ \text{ urinar} + \text{K}^+ \text{ urinar}) - \text{Cl}^- \text{ urinar}$$

Valoarea normală a GA_u este una pozitivă sau aproape zero.

Principalii anioni nemăsurabili ai urinei (nu se măsoară în practica de rutină) sunt NH_4^+ , astfel că GA_u se folosește pentru estimarea amoniuriei (în cazul dacă NH_4 se elimină sub formă de NH_4Cl). Când amoniuria este crescută ($> 70 \text{ mmol/l}$) gaura anionică este *negativă*; când amoniuria este diminuată ($< 50 \text{ mmol/l}$) - gaura anionică este *pozitivă*.

La un subiect sănătos drept răspuns la instalarea acidozei metabolice crește cantitatea de NH_3 sintetizat de către rinichi pentru neutralizarea H^+ cu majorarea excreției de NH_4Cl , astfel încât va crește cantitatea de Cl^- măsurată în urină, iar GA_u va avea valori negative. Altfel spus, GA_u **negativă** semnalează originea extrarenală a acidozei.

GA_u **pozitivă** (echivalează cu o concentrație urinară de NH_4^+ scăzută) semnalează originea tubulară renală a acidozei.

Gaura anionică urinară nu se poate utiliza în cazul când NH_4^+ se elimină cu anioni organici (spre exemplu, în cetoacidoza diabetică).

Testele de evaluare a capacității renale de a regla metabolismul acido-bazic

Proba de acidifiere cu NH_4Cl

Crearea unei acidoze tranzitorii și evaluarea răspunsului renal. NH_4Cl disociază în ion de Cl^- și ion de NH_4^+ ; ultimul în timpul pasajului hepatic este metabolizat în uree și proton, astfel că 1 *mmol* de NH_4Cl aduce 1 *mmol* H^+ .

În cazurile de acidoză metabolică spontană cu rezerva alcalină scăzută (concentrația plasmatică de HCO_3^- sub 20 *mmol/l*) administrarea clorurii de amoniu neneesară (chiar periculoasă). Proba de încărcare cu clorură de amoniu rezervată doar cazurilor de suspiciune a unei disfuncții tubulare (însoțite doar de tulburări moderate ale RFG).

Clorura de amoniu *per os* 1 g la 10 kilograme corp (1 g = 18 *mmol* H^+). Urina prelevată la fiecare 2 ore timp de 8 ore este analizată pentru HCO_3^- (se recalculează din pCO_2 , urina fiind colectată sub un strat de ulei în vederea prevenirii volatilizării CO_2), amoniu, fosfat, pH și aciditate titrabilă. În sânge se dozează pCO_2 , amoniul, fosfații, pH și creatinina.

La *sănătos* pH urinar coboară sub 5,2, aciditatea titrabilă și amoniuria cresc mult, bicarbonații dispar aproape complet din urină.

Răspunsul *anormal* (pH urinar > 5,2 însoțit de o creștere mai modestă a excreției de amoniu și a acidității titrabile) *mărturisește acidoza tubulară*, fără a permite însă a localiza perturbarea pe tubul proximal sau distal (necesar testul încărcării alcaline).

La pacienții care nu tolerează NH_4Cl sau la cei cu ciroză hepatică se poate face *testul cu clorura de calciu* (2 mmol/kgc dizolvată în apă), care provoacă pierderea bicarbonaților pe cale intestinală și acidoză metabolică secundară.

Proba de încărcare cu alcaline

Prin infuzii de bicarbonat sodic (sau încărcare orală) se crează concentrații de bicarbonat (HCO_3^-) ce depășesc *capacitatea maximă de reabsorbție a tubilor proximali* ($T_{\text{mHCO}_3^-}$), care la normal este de 25 mmol/l. În urina prelevată repetat se dozează pCO_2 (concentrația HCO_3^- se recalculează din pCO_2), creatinina și pH și se calculează $T_{\text{mHCO}_3^-}$ la pacientul respectiv.

La bolnavii cu acidoza tubulară distală $T_{\text{mHCO}_3^-}$ este normal sau crescut, pe când la cei cu acidoza tubulară proximală $T_{\text{mHCO}_3^-}$ este scăzut (tubul proximal nu este capabil să secrete H^+ în cantitățile necesare pentru a reabsorbi tot bicarbonatul).

10. Determinarea enzimuriei

Pentru evaluarea nefrotoxicității medicamentelor sau în medicina muncii (intoxicații profesionale cu cadmiu, săruri de crom și alți poluanți industriali cu nefrotoxicitate exprimată).

Se dozează enzimele prezente în celulele epitelului tubular și capabile să apară în urină în rezultatul afecțiunilor minore (mai des N-acetil-beta-glucozaminidaza).

Rezultate fals pozitive (lipsa afectării tubulare) apar în urma creșterii permeabilității glomerulare (sindromul Goodpasture) sau creșterii nivelului enzimei în plasmă (pancreatite), în tumorile tractului urinar și în piurie.

11. Determinarea în urină a unor proteine

Proteinele cu masa moleculară mică filtrate la nivelul glomerulilor, apoi reabsorbite și degradate la nivelul tubilor. Apariția lor în urină (în condițiile când nivelul plasmatic rămâne normal) semnalează disfuncția tubulară proximală.

În practica clinică se folosește dozarea urinară a β_2 -microglobulinei prin test ELISA.

E

XPLORĂRI IMAGISTICE

Subiectul V

Vizualizarea numărului, a dimensiunilor și topografiei rinichilor, identificarea prezenței și nivelului obstrucției căilor urinare, vizualizarea arterelor și venelor renale, detectarea formațiunilor de volum, evaluarea funcției separate a fiecărui rinichi și a funcției regionale, ghidarea puncției bioptice renale.

1. Ultrasonografia

Metodă neinvazivă de evaluare anatomică a rinichilor și a sistemului colector. Măsurarea dimensiunilor longitudinale și transversale renale, vizualizarea cortexului, medularei, piramidelor renale; ureterele se vizualizează doar când sunt dilatate. Vizualizarea independentă de funcția renală (posibilă și în insuficiența renală, când acumularea substanței de contrast sau a radiofarmaceuticului este redusă).

Diagnosticarea maselor renale, chisturilor și dilatărilor sistemului colector (hidronefroză), depistarea colecțiilor lichidiene paranefrice, ghidarea puncției bioptice renale, localizarea și evaluarea obstrucțiilor de căi urinare (inclusiv aprecierea funcției de evacuare a vezicii), examinarea prostatei (cu proba transrectală).

Dopplerografia. Estimarea fluxului sanguin în anumite porțiuni ale arterelor și venelor renale. Vizualizarea satisfăcătoare a vaselor renale posibilă doar la aproximativ 60% pacienți; un rezultat negativ nu exclude leziunea (în porțiuni mai distale sau, eventual, în vasele arteriale accesorii).

USG metoda imagistică de elecție la pacienții cu IRA inexplicabilă, cu DZ, cu risc sporit de reacții adverse la contrast, la gravide și în diagnosticarea polichistozei.

Dezavantaje: rezoluția spațială inferioară TC și RMN, dependența de performanța aparatelor disponibile, dependența de experiența examinatorului.

2. Radiografia renovezicală simplă (radiografia abdominală pe gol)

Aprecierea dimensiunilor și formei rinichilor (dacă nu se suprapun gazele din intestin) - la normal aproximativ 12 cm în lungime (3 corpi vertebrali), rinichiul drept mai mic cu 1 cm. Deși aprecierea dimensiunilor renale actualmente se face ultrasonografic (mai evaluează și modificările structurale de parenchim și căi urinare), radiografia abdominală pe gol obligatoriu precede urografia (excretorie sau ascendentă).

Se poate observa agenezia unui rinichi, majorarea dimensiunilor ambilor rinichi (polichistoză, mielomul multiplu, limfoame, amiloidoză, hidronefroză), diminuarea ambilor rinichi (stadiul avansat al leziunilor sclerozante - GN, nefrită tubulointerstițială, nefroangioscleroză), majorarea unilaterală a rinichiului (neoplasm, chist, hidronefroză), micșorarea unilaterală (hipoplazie, pielonefrită, ischemie renală). Vizualizarea calculilor radioopaci renali, ureterali sau vezicali (uneori mascați pe urogramele ce urmează). Radiografie de profil sau în expir/inspir pentru localizarea exactă renală sau extrarenală a opacităților suspecte de calculi.

3. Urografia excretorie

Detectarea numărului, dimensiunilor și configurației rinichilor, eventual, a ariilor de contrastare neomogenă sau a defectelor de umplere, a simultanității și echivalenței opacifierii și "spălării" bilateral. Vizualizarea calicelor, ureterelor și vezicii urinare; detectarea anomaliilor de formă, mărime și drenaj ale acestor structuri (prin compresie externă sau defecte intrinseci).

Procedee suplimentare: comprimarea ureterelor prin aplicarea compresiei pe abdomen, clișee în ortostatism, în procubit, în incidente oblice. Alte variante: UIV dirijată (ritmul și numărul clișeeilor dictat de interpretarea lor "pe ud"), UIV cu re-injecție (se introduce suplimentar substanță de contrast cu noi expuneri), UIV în perfuzie (în caz de azotemie moderată), UIV minutată (injecția se face mai repede cu expuneri din minut în minut), UIV cu diureză forțată (furosemid).

Contraindicații: sarcina, insuficiența renală avansată, alte insuficiențe viscerale avansate (hepatică, cardiacă, pulmonară), stările febrile, paraproteinemii (mielomul multiplu, boala Waldenström). Reacții adverse: generale, alergice, IRA (1/1000) cu incidență sporită la bolnavii cu insuficiență renală avansată, DZ, leziuni vasculare extinse, deshidratare. Diminuarea riscului acestei complicații prin rehidratare adecvată și prin folosirea dozelor minime de contrast.

4. Pielografia retrogradă

Injecția materialului de contrast în ureter și tractul urinar superior printr-o sondă ureterală propulsată cistosopic. Indicată în rinichiul mut urografic, în special, în vederea aplicării unui tratament chirurgical.

5. Arteriografia

Arteriografia renală indicată în evaluarea unei posibile leziuni de arteră renală (în vederea revascularizării chirurgicale/endovasculare). În evaluarea tumorilor arteriografia substituită prin CT și RMN. Cauzele stenozelor de artere renale: ateroscleroza, displazia fibromusculară; mult mai rar vasculite (PAN, boala Takayasu), fistule arteriovenoase congenitale, aneurisme, pseudoaneurisme.

6. Venografia

În tromboza de venă renală, pentru aprecierea extensiei venoase a unui carcinom renal (cavografia). Utilizare tot mai restrânsă, substituită prin CT și RMN.

7. Tomografia computerizată

Efectuată cu/sau fără contrast intravenos.

Explorarea maselor renale, spațiului perinefritic și structurilor retroperitoneale; evaluarea obstrucției sau dilatării sistemului colector la pacienții cu alergii la substanțele de contrast și cu ultrasonografii neconcludente pe motive tehnice (interferențe osoase, de gaz sau calcificări). Traumatismul renal indicație importantă.

Formațiunile chistice renale detectate mai simplu și la un cost mai mic prin USG. Formațiunile cu conținut incert și formațiunile solide necesită CT pentru a confirma caracterul solid și a preciza extensia tumorii. Calcinarea centrală și sporirea densității formațiunii după injectarea de contrast (vascularizare abundentă) sugerează caracterul malign al leziunii.

Se pot documenta adenopatiile (când ganglionii limfatici se măresc la aproximativ 1 cm). În traumatismul renal TC documentează leziunea parenchimului renal, evidențiază eventualul hematom subcapsular sau colecțiile urinare perinefrice (în plus, confirmă posibilele leziuni de alte organe: splină, ficat). Tomografia computerizată poate evidenția fibroza retroperitoneală (idiopatică sau medicamentoasă). De regulă, se reușește diferențierea plăcii fibrotice ce cuprinde ureterele de leziunile tumorale posibile (limfoame, sarcom).

8. Tomografia prin rezonanță magnetică nucleară

RMN evită utilizarea substanțelor de contrast și a radiațiilor ionizante. Metodă excelentă de evaluare a structurilor renale tumorale și chistice; poate distinge între hemoragie și infecție într-o leziune chistică fluidă. Alte avantaje: delimitarea netă a corticalei renale de medulară, caracterizarea țesutului renal ("biopsie renală neinvazivă"), vizualizarea excelentă a vaselor renale. RMN este inferioară TC în evidențierea calculilor (conțin un număr redus de protoni mobili). Indicația de bază pentru RMN este rezultatul indefinit al examinării maselor renale prin CT.

9. Explorările radioizotopice renale

Simple și rapide, nu folosesc substanțe de contrast, se pot repeta la intervale de 24-48 ore (dozele de iradiere mici). Rol semnificativ în evaluarea pacienților cu risc sporit de reacții adverse la contrast.

Injecția unei substanțe marcate cu radionuclid (de regulă ^{131}I sau $^{99\text{m}}\text{Tc}$) și studierea pasajului acesteia prin vase, parenchimul renal și tractul urinar.

Studii statice. Evaluarea acumulării renale a radionuclidului ($^{99\text{m}}\text{Tc}$ -glucoheptonat) permite determinarea localizării, mărimii, conturului țesutului renal funcțional, precum și detectarea unor arii de neomogenitate și defecte de umplere.

Studii dinamice. Se măsoară radioactivitatea locală. Pentru fiecare rinichi 3 faze: vasculară (primele 15-60 sec), de acumulare lentă (3-5 min) și excretorie. În special pentru compararea funcției ambilor rinichi, disfuncțiile asimetrice sugerând afectare congenitală, vasculară sau urologică. Se poate evalua refluxul vezico-ureteral.

Metoda radioizotopică în aprecierea funcției renale globale: RFG calculată după *clearance*-ul radiotrasorului cu eliminare prin filtrare glomerulară ($^{99\text{m}}\text{Tc}$ -DTPA, ^{131}I -iotalamat). În cazurile când colectarea urinei este dificilă, RFG se calculează după curba de scădere a radioactivității în probele de sânge prelevate repetat (la 2, 3 și 4 ore, la intervale și mai mari la bolnavii cu edeme sau suspecți de insuficiență renală).

10. Biopsia renală

Percutană (puncție biptică renală) sau prin metode deschise. Prelevatul examinat în microscopie optică, imunofluorescență și în microscopia electronică.

Aprecierea substratului morfologic al bolii renale, determinarea tipului și extinderii ei, evaluarea implicării renale în bolile de sistem. În special pentru: SN al adultului cu etiologie neprecizată, SN corticorezistent la copil, IRC cu rinichi de dimensiuni normale, IRA de cauză presupus reversibilă, dar cu oligo-anurie de lungă durată; mai rar pentru nefropatia din bolile sistemice (LES, crioglobulinemie, sarcoidoză, amiloidoză) și, ocazional, pentru hematuria/proteinuria asimptomatică (justificată doar în cazurile când cunoașterea prognozei este esențială).

Biopsia renală transcutană *contraindicată* la bolnavul necooperant, pe rinichi unic sau ectopic, în caz de micșorare a ambilor rinichi, în tulburările de coagulare și în HTA necontrolabilă.

Subiectul VI

P PRINCIPALELE SINDROAME
ÎN AFECȚIUNILE APARATULUI
UROEXCRETOR

Afecțiunile tractului renourinar implică diverse structuri anatomice (vasele, parenchimul renal, căile urinare) și au o etiologie foarte variată, determinând manifestări diverse, grupate în diferite sindroame clinice.

1. Nefropatiile glomerulare

Afecțiuni ale parenchimului renal în care leziunile inițiale ating prioritar glomerulii. Semnele clinice apar prin perturbarea funcțiilor glomerulare principale (creșterea permeabilității MG cu proteinurie, reducerea suprafeței de filtrare cu retenție hidrosalină manifestată prin edeme și HTA, trecerea elementelor figurate sanguine prin defectele de MG, manifestată prin hematurie și cilindurie). Asociate în diverse proporții, aceste manifestări realizează diverse sindroame clinice de leziune glomerulară.

IA. **Sindromul nefritic acut** - sindrom clinic caracterizat prin apariția rapidă a semnelor de suferință renală, cel mai adesea cu o expresie clinică zgomotoasă (hematurie, proteinurie, edeme, HTA) la un subiect indemn de orice suferință renală; poate fi cauzat de diverse tipuri histologice de nefropatii glomerulare.

IB. **Sindromul nefritic cronic** mai multă vreme evoluează cu poliurie, cu hematurie mai puțin pregnantă, cu edeme doar în puseele acute, cu HTA mai frecventă și cu valori mai ridicate, cu insuficiență renală progresivă și ireversibilă; poate fi cauzat de diverse tipuri histologice de nefropatii glomerulare.

IC. **Glomerulonefrita rapid progresivă** - nefropatie glomerulară manifestată prin proteinurie, hematurie, oligurie, sediment urinar abundent, cu evoluție rapidă (săptămâni-luni) spre insuficiența renală terminală, ca substrat morfologic servind proliferarea intensă extracapilară cu formare de semilune epiteliale în spațiul urinar.

ID. **Sindromul nefrotic** - complex clinic caracterizat prin proteinurie masivă ($> 3,5$ g/24 ore), hipoalbuminemie și edeme hipoproteinemice; criterii facultative: hiperlipoproteinemia, lipiduria și hipercoagulabilitatea.

IE. **Modificări urinare asimptomatice** - proteinurie în limite non-nefrotice și/sau hematurie, neînsoțită inițial de edem, de HTA sau scăderea RFG; modificările de regulă descoperite întâmplător, având caracter recurent sau persistent.

2. Insuficiența renală acută

Sindrom clinic caracterizat prin declinul acut al funcției renale instalat în timp scurt (ore, zile), care provoacă tulburarea homeostazei prin acumularea cataboliților (în special azotați), cu evoluție foarte gravă (frecvent letală), dar cu potențial de reversibilitate totală (spontan sau sub tratament etiologic). Acidoza metabolică, hiperkaliemia, retenția hidrică și modificările secundare în sistemele de organe frecvente în IRA. Oligoanuria brusc instalată este extrem de sugestivă, dar nu reprezintă o condiție obligatorie (precum retenția azotată), existând și IRA cu diureză păstrată.

Criterii numerice de IRA pentru retenția azotată (creșterea creatininei serice $> 26 \mu\text{mol/l}$ în valori absolute sau cu $> 150\%$ pe parcursul a 48 ore) sau oligurie (documentată prin scăderea diurezei sub $0,5 \text{ ml/kg/oră}$ timp de peste 6 ore).

IRA survine pe rinichi indemn (mai rar pe fondal de nefropatie cronică) prin acțiunea a diverșii factori etiologici.

3. Insuficiența renală cronică

Insuficiența renală cronică - termen învechit (sinonim, dar nu superpozabil cu BRC), ce definește scăderea progresivă a RFG sub 60 ml/min . *Boala cronică de rinichi* (BCR) - complex de manifestări clinice și biologice survenite ca urmare a distrugerii progresive și ireversibile a nefronilor, consecință finală a tuturor afecțiunilor renale cronice bilaterale. Boala cronică de rinichi *terminală* (BCRT) definește situația, în care supraviețuirea pe termen lung nu mai este posibilă în absența substituției cronice a funcției excretorii renale (dializă sau transplant renal).

4. Hipertensiunea arterială nefrogenă

5. Infecții urinare

Inflamația infecțioasă a căilor urinare (simptomatică sau asimptomatică), cât și colonizarea microbiană infecțioasă asimptomatică. Cel mai des cauzate de flora microbiană fecală.

6. Urolitiaza

Prezența calculilor în căile urinare.

NEFROPATII GLOMERULARE (SINDROMUL GLOMERULAR)

Subiectul VII

1. Definiție

Afecțiuni ale parenchimului renal în care leziunile inițiale ating prioritar glomerulii.

2. Pattern-uri clinico-urinare

Focal nefritic

Microscopic leziuni inflamatorii în mai puțin de jumătate din glomeruli.

Analiza de urină: hematii (dismorfice), ocazional cilindri hematici, proteinurie moderată (sub 1,5 g/zi).

Manifestările unei afecțiuni mai avansate (proteinuria marcată, edemele, HTA și insuficiența renală) de obicei lipsă.

Prezentare obișnuită cu hematurie asimptomatică și proteinurie asimptomatică descoperite la un examen de rutină, ocazional, episoade de macrohematurie.

Difuz nefritic

Afectează majoritatea sau toți glomerulii.

Analiza de urină: hematii (dismorfice), cilindri hematici, proteinurie marcată (posibil în intervalul nefrotic).

Edeme, hipertensiune arterială și/sau insuficiență renală.

Nefrotic

Analiza de urină: proteinurie marcată și lipidurie, cu puține celule sau cilindri. Proteinurie marcată (albuminuria peste 3,5 g/24 ore), hipoalbuminemie (sub 30 g/l) și edeme periferice. Deseori se atestă hiperlipidemia și manifestările trombotice.

3. Etiologie

Glomerulopatii primare.

Glomerulopatii secundare. Nefropatia diabetică. Disproteinemii. Amiloidoza. Mielomul multiplu. Nefropatia din HIV/SIDA. Boala Berger. Glomerulonefrita poststreptococică. Nefrita lupică. Afecțiuni prin anticorpi anti-membrană bazală. Vasculite cu afectarea vaselor de calibru mic și mediu.

4. Manifestări clinice

Sindromul nefritic acut.

Sindromul nefritic cronic.

Glomerulonefrita rapid progresivă.

Sindromul nefrotic.

Anomalii urinare asimptomatice.

Hipertensiunea arterială.

Glomerulopatia cronică (sindromul glomerular în stadiul de insuficiență renală cronică).

S *Subiectul VIII* INDROMUL NEFRITIC ACUT

1. Definiții

Sindromul nefritic acut ca sindrom **clinic** caracterizat prin apariția rapidă a semnelor de suferință renală, cel mai adesea cu o expresie clinică zgomotoasă, la un subiect indemn de orice suferință renală. Poate fi cauzat de diverse tipuri histologice de nefropatii glomerulare.

Glomerulonefrita acută (GNA) este un termen (învechit, dar permanent utilizat) pentru a desemna un tip **histologic particular** de nefropatie glomerulară cu trăsături clinice și evolutive distinctive. GNA este doar unul dintre factorii etiologici posibili ai sindromului nefritic acut (cel mai frecvent factor). Alte glomerulonefrite, manifestate prin același sindrom au o evoluție cu totul diferită, în funcție de tipul histologic, dar, ca regulă, subacută sau cronică. Ele sunt întotdeauna *proliferative* și de regulă *difuze*.

2. Etiologie și factori de risc

Frecvent este cauzat de un răspuns imun indus de o infecție sau alte afecțiuni.

Cauze mai frecvente la copii: glomerulonefrita poststreptococică, nefropatia cu depozite de IgA, purpura Henösch-Schonlein, sindromul hemolitic uremic.

Cauze mai frecvente la adulți: abcese abdominale, endocardita infecțioasă, sindromul Goodpasture, hepatite, GN membranoproliferativă, GNRP, nefrita lupică, vasculite, afecțiuni virale, boli sexual transmisibile.

3. Patogenie

Factorii etiologici diverși conduc, de obicei, la hipercelularitate intraglomerulară brutală ce antrenează leziuni ale MB cu apariția proteinuriei, hematuriei și diminuarea filtrării glomerulare. Retenția hidrosalină se datorează dezechilibrului glomerulotubular și activării axei RAA.

4. Tablou clinic

Sindromul nefritic acut este ușor de diagnosticat.

Circumstanțe de apariție. Eventual episod infecțios la 2-3 săptămâni anterior (de regulă, clasică angină streptococică; posibilă infecția cu o altă localizare și germene, de exemplu, afecțiuni stafilococice cutanate, foarte frecvent infecția virală).

Manifestări clinice. Debutul brusc. Oliguria cu urini concentrate și deseori cu aspect de "spălături de carne" (macrohematurie). Edemele de la slab pronunțate, eventual până la colecții în seroase cu creștere ponderală de câteva kilograme. HTA mai des moderată, uneori manifestarea predominantă (excepțional până la encefalopatie hipertensivă acută - edem cerebral), determinând prognosticul pe termen scurt.

5. Examen paraclinic

Oligurie, macrohematurie, proteinurie 0,5-2 g/m²/24 ore neselectivă, rareori un sindrom nefrotic tranzitor. Sedimentul urinar: hematii, leucocite, celule epiteliale, cilindri hematici. Funcția renală mai des moderat alterată (creatinina plasmatică între 100 și 150 μmol/l), doar în cazuri rare o adevărată IRA (scade clearance-ul creatininei, azotemie, hiperkaliemie).

Ecografic rinichi de dimensiuni normale sau mărite.

Biopsia renală facilitează diagnosticul etiologic.

Teste pentru determinarea factorului etiologic: ANA (lupus), ANCA (vasculită), ASLO, crioglobuline, anticorpi anti-membrană bazală glomerulară, hemocultura, complement seric (C3 și C4).

6. Diagnostic histologic

PBR se evită în anumite cazuri, însă este singura care aduce elementul cert al diagnosticului (de care depinde prognosticul maladiei și eventualul tratament).

Întotdeauna vor fi descoperite nefropatii care sunt glomerulare, proliferative și cel mai frecvent difuze.

Trei variante histologice **principale** în cadrul GN primitive.

1. *Glomerulonefrita proliferativă difuză*

Sinonime: GN proliferativă endocapilară difuză, "glomerulonefrita acută".

Afectați aproape toți (> 80%) glomerulii (GN difuză), cu o hiper celularitate considerabilă din proliferarea celulelor mezangiale, cât și a celor endoteliale (proliferare mezangială și endotelială - proliferare *endocapilară*) cu reducerea lumenului capilar. Leziunea este globală (afectează toate ansele unui glomerul) sau predominant în regiunile centrilobulare. Prezente numeroase PMN și limfocite, care provin din sângele circulant - proliferare *exsudativă*.

Depozite granulare de imunoglobuline și de C₃ în imunofluorescență. În microscopia electronică depozite granulare pe versantul epitelial al MB, dar și în mezangiu.

Elemente negative esențiale: lipsa depozitelor endomembranoase; lipsa proliferării extracapilare.

Acest tip histologic mai este numit "glomerulonefrită acută" și se întâlnește, în special, în nefrita poststreptococică.

2. *Glomerulonefrita membranoproliferativă*

Proliferare endocapilară difuză (preponderent a celulelor mezangiale) și eventual modificări exsudative, însă definitorii sunt modificările din MB.

Funcție de topografia membranelor a depozitelor (complexe imune):

- tipul I - depozite situate *subendotelial*; conduc la îngroșarea (uniformă sau neregulată) și clivarea membranei bazale, imprimându-i aspectul "dublu contur";

- tipul II - depozitele electronodense situate în interiorul membranei (*endomembranar*), care capătă prin aceasta un aspect neregulat.

3. *Glomerulonefrita cu proliferare endocapilară și extracapilară*

Proliferare preponderent endocapilară (cu sau fără depozite) asociată cu o proliferare a celulelor epiteliale (proliferare extracapilară) din capsula Bowman, formând "semilune" la un procentaj variabil (de regulă, nu prea mare) de glomeruli.

Posibilități *rare* într-un context al sindromului nefritic acut:

4. *Glomerulonefrita extracapilară* (GN cu creștențe, GN cu "semilune", GN subacută, GN rapid progresivă, GNRP) cu sau fără anticorpi anti-MB. Creștența (semiluna) un agregat de macrofage și celule epiteliale în capsula Bowman (proliferare extracapilară). Creștențele conduc la lezarea severă a glomerulului. Prezența creștențelor în majoritatea glomerulilor mărturisește progresarea rapidă spre IRC.

5. *Glomerulonefrita proliferativă focală și segmentară* cu depozite mezangiale de IgA. Doar o parte din glomeruli arată leziuni proliferative (GN *focală*), în timp ce ceilalți sunt normali, iar glomerulita interesează doar unele anse glomerulare (GN *segmentală*).

7. Aspecte evolutive

Evoluția pe termen scurt a sindromului nefritic acut este practic întotdeauna regresivă spontan, în câteva zile, maximum în 1-2 săptămâni.

Prognosticul pe termen mediu și lung funcție de modificările histologice.

În *glomerulonefrita proliferativă difuză* prognosticul foarte favorabil. În câteva zile TA revine la normal, edemele dispar, în timp ce diureza este abundentă și cu urini clare. Proteinuria scade rapid și în câteva săptămâni dispăre, microhematuria eventual persistă câteva luni. IRA, dacă prezentă, regresează rapid și completamente. Normalizarea rapidă a complementului seric. Dispariția tuturor leziunilor renale la PBR repetată (nu se indică). Vindecarea clinică, biologică și histologică ca regulă definitivă. Posibilitatea excepțional de rară a evoluției spre GN subacută justifică supravegherea atentă a acestor pacienți.

Evoluția cu totul diferită în *glomerulonefrita membranoproliferativă*. Sindromul nefritic acut diminuează și dispăre la fel ca într-o GNA, dar complementul continuă să rămână scăzut, proteinuria regresează puțin și în orice caz incomplet. În lunile următoare deseori se instalează un sindrom nefrotic progresiv, hematuria microscopică persistă. Se poate afirma că această nefropatie are de fapt o evoluție cronică, pe care uneori se suprapun recidive ale sindromului nefritic acut. Remisiunile clinice complete posibile, însă rare și întotdeauna tranzitorii. După un interval de timp variabil, însă aproape întotdeauna de câțiva ani, se instalează insuficiența renală cronică progresivă.

Evoluția GN *endocapilare și extracapilare* similară (cu atât mai severă și mai rapidă, cu cât procentajul creșterilor epiteliale este mai mare).

Evoluția GN *secundare* depinde foarte strâns de tratamentul eficace și rapid al maladiei cauzale.

8. Indicațiile biopsiei renale

PBR efectuată aproape permanent în sindromul nefritic acut al adultului.

Atitudinea la copil: abținerea în primul timp (dacă sindromul este clinic indiscutabil), indicată dacă:

- complementul nu se ridică la valori normale;
- regresia este incompletă sau lentă.

În atare cazuri de evoluție atipică, de obicei, se descoperă o GNMP.

9. Forme clinice particulare

Forme paucisimptomatice constatate în timpul epidemiilor într-un context infecțios.

Forme atipice. Lipsesc proteinuria și hematuria, tabloul clinic fiind în întregime dominat de edeme și de HTA.

Forme cu insuficiență renală oligoanurică. Sunt rare, însă ele:

- pot uneori necesita metode extrarenale de epurare;

- pun problema de urgență în diagnosticare: posibilitatea GNRP impune măsuri terapeutice de urgență pentru evitarea/încetinirea distrucției rinichilor, astfel biopsia renală se face indispensabilă și trebuie practică cât mai curând posibil.

10. Tratament

Nu există tratament specific.

Regim dietetic cu restricție de sare, proteine și kaliu. Repaos fizic.

Tratamentul simptomatic

În infecții confirmate și evolutive - antibiotice. În HTA - diuretice tiazidice sau de ansă, IECA sau blocante ale canalelor de calciu în caz de insuficiență.

Se depistează și se tratează în mod corespunzător focarele infecțioase latente, în special ORL.

S *Subiectul IX* INDROMUL NEFRITIC CRONIC

1. Generalități

Sindromul nefritic este rezultatul afectării inflamatorii a nefronului (îndeosebi glomerulului) și se manifestă prin hematurie, proteinurie, cilindrurie (cilindri hematoci, granuloși), edeme, HTA, cu sau fără insuficiență renală.

Spre deosebire de sindromul nefritic acut, *sindromul nefritic cronic* mai multă vreme evoluează cu poliurie, hematuria este mai puțin pregnantă, cilindrii granuloși sunt mai frecvenți, edemele sunt prezente doar în puseele acute, HTA este mai frecventă și cu valori mai ridicate, insuficiența renală se instalează progresiv și este ireversibilă.

2. Etiopatogenie

Mecanismele patogenice principale: GN prin complexe imune, GN prin anticorpi anti-membrană bazală, GN pauci-imune (asociate cu ANCA). Glomerulonefrite primare (idiopatice) - natura Ag implicat necunoscută (în majoritatea cazurilor). Glomerulonefrite secundare (antigeni cunoscuți). Antigeni virali (oreion, rujeola, varicelă, hepatita virală B și C, virusurile Epstein-Barr, virusurile Cocksacki, HIV), bacterieni (*Streptococcus* beta-hemolitic din grupul A, *Streptococcus viridans* - în endocardita infecțioasă, stafilococi, *Treponema pallidum*, gonococi, *Salmonella*), parazitari (*Plasmodium malariae*, *Schistosoma*, *Filaria*), antigenii gazdei (ADN-ul în LES, crioglobulinele, antigeni tumorali), medicamentoși (penicilinamina).

Mecanisme implicate: continuitatea agresiunii patogenice inițiale, suprapunerea arteriolosclerozei hipertensive, dislipoproteinemia, coafectarea tubulointerstițială, glomeruloscleroza determinată hemodinamic, factori minori asociați (anemia, hiperfosfatemia, acidoza).

3. Morfologie

Macroscopic

GN cronică cu evoluție progresivă îndelungată: rinichii de dimensiuni normale sau micșorați și cu fibrozare granulară fină a stratului cortical (ratatinare).

Microscopic

Leziuni imunologice diverse produc modificări histologice similare sau chiar identice. Și din contra, în aceeași boală pot apărea leziuni histologice de tip diferit (nefrita lupică). Microscopia optică, microscopia în imunofluorescență, microscopia electronică (pentru concluzia definitivă necesare toate trei tehnici). Leziuni difuze (peste 80% din glomerulii renali) și focale. Leziuni globale (interesează toate ansele unui glomerul) sau segmentare (doar anumite anse ale glomerulului).

Modificări secundare în tubii renali în GN avansate. Scleroza interstițiului ca semn de vechime și gravitate în glomerulopatii.

Tipurile histopatologice

GN membranoasă, GN membranoproliferativă, GN mezangioproliferativă, GN proliferativă endocapilară difuză.

4. Manifestări clinice

Inițial: asimptomatic, modificări minore ale sedimentului urinar (proteinurie și/sau hematurie), retenție azotată minoră.

Tardiv: manifestări clinico-biologice ale insuficienței renale cronice; HTA poate fi simptomul dominant.

5. Tratament

Tratamentul glomerulonefritei (primare sau secundare).

Tratamentul factorilor de progresie.

S *Subiectul X* INDROMUL NEFROTIC

1. Definiție

Complex clinic caracterizat prin proteinurie masivă $> 3,5 \text{ g}/1,73 \text{ m}^2/24 \text{ ore}$ (în practică $> 3,5 \text{ g}/24 \text{ ore}$), hipoalbuminemie și edeme hipoproteinemice.

Criterii facultative: hiperlipoproteinemia, lipiduria și hipercoagulabilitatea.

2. Etiologie, clasificare

Sindromul nefrotic *primar* (în absența semnelor extrarenale) și *secundar*, ca expresie a unei afecțiuni sistemice (postinfecțios, postmedicamentos, metabolic, boli autoimune, tumori, tromboza venei renale, congenital).

Sindrom nefrotic primar (70-80% cazuri): GNLM, GSFS, GNMe, GNMP, nefropatia prin IgA. GNLM cauza predominantă a SN la copii (90% cazuri la copiii sub 10 ani și 50% la copiii peste 10 ani).

Sindrom nefrotic secundar (20-30% cazuri): nefropatia diabetică, LES, vasculite, amiloidoza AA și AL, boala cu lanțuri usoare, boala Fabry, crioglobulinemii, afecțiuni maligne (cel mai des limfomul Hodgkin, dar și în tumori solide), infecții (GN poststreptococică, GN din endocardita infecțioasă, sifilis, tuberculoză, HVB, HVC, virusul HIV/SIDA, malarie), postmedicamentos (săruri de aur, penicilinamina, captopril, rifampicina, AINS, vaccinuri, seroterapie), în sarcină.

Sindromul nefrotic pur - proteinuria selectivă, lipsesc hematuria microscopică, HTA sau insuficiența renală.

Sindrom nefrotic impur - însoțit de hematurie microscopică și/sau HTA și/sau insuficiență renală; proteinuria neselectivă.

3. Patogenie

Leziunile glomerulare (tulburări la nivelul podocitelor, inclusiv rețracția proceselor pediculate podocitare și/sau reorganizarea fantei de filtrare) cauzează creșterea permeabilității membranei filtrante. Moleculele polianionice de albumină nu mai sunt respinse de membrana glomerulară și apare albuminuria și hipoproteinemia.

Hipoalbuminemia este cauzată de pierderea renală. Contribuie și aportul diminuat (anorexie), absorbția intestinală scăzută (edemul peretelui intestinal), uneori sinteza hepatică deficitară.

Albumina principala proteină urinară. Pierderea altor proteine plasmatice inclusiv inhibitorii coagulării, transferina și proteinele transportatoare de hormoni ca proteina ligandă a vitaminei D.

Edemele din scăderea presiunii oncotice intravasculare; contribuie și scăderea volumului circulant "eficace", retenția sodiului la nivelul tubilor colectori.

Hiperlipidemia (hipercolesterolemie și hipertrigliceridemie) datorată pierderii exagerate de lipoproteinlipază prin urină (cauzează hipertrigliceridemie), creșterii sintezei hepatice de lipoproteine (cauzează hipercolesterolemie) ca răspuns la presiunea oncotică scăzută și pierderea urinară de lipoproteine.

Scăderea imunității, anemii, dereglări de coagulare și hipotireoidie ca rezultat al pierderii unor proteine specifice.

Disfuncția tubilor proximali la unii pacienți cu SN avansat (glucozurie, aminoacidurie, fosfaturie, acidoză tubulară renală și deficiență de vitamină D).

4. Tablou clinic

Edemele manifestarea clinică de bază. Palide, moi, cu godeu, cu sediu inițial periorbital. În cazuri severe anasarca cu ascită, colecții pleurale/pericardice.

Hipertensiunea arterială. Prezentă în 50% cazuri în dependență de tipul etiopatologic al SN. Se datorează retenției hidrosaline sau secreției excesive de renină. Alte manifestări: anorexie, astenie, paloare, dereglări de coagulare, hipotireoidie.

Hipovolemia simptomatică. Adesea în rezultatul diurezei excesive la cei cu albumina serică sub 15 g/l, ocazional la copiii netratați (hipoalbuminemia severă cauzează trecerea lichidului în interstițiu).

Manifestările bolii cauzale: DZ, mielom multiplu, boala Hodgkin.

5. Complicații

Malnutriția proteică (pierderea în masă corporală uscată cu balanța azotată negativă) poate fi mascată de edeme. Cauzată de proteinurie (mai frecventă la pacienții cu proteinurie marcată). Mai contribuie anorexia și voma din edemul în TGI.

Infecții, tromboze, carență azotată, crize dureroase abdominale (edem pancreatic/mezenteric, tromboze), complicații iatrogene, ateroscleroza precoce, afectări osoase, anemie (pierderea transferinei și diminuarea sintezei renale de eritropoietină).

Insuficiență renală acută. În GNLM cauzată de hipovolemie, edemul interstițial, leziunea tubulară ischemică și folosirea AINS. În GSFS colabantă IRA apărută din leziunea tubulară. Altă cauză posibilă este glomerulonefrita cu semilune suprapusă pe GNMe (sedimentul urinar devine activ).

6. Examen paraclinic

Teste urinare. Pentru detectarea proteinuriei, hematuriei microscopice, cilindrilor hematici sau grăsoși, lipiduriei, natriurezei și kaliurezei. Eventual manifestări ale unor infecții urinare (necesară confirmarea prin urocultură). Electroforeza proteinelor urinare.

Teste sanguine. Hipoproteinemie, hipoalbuminemie, hiperlipidemie, hipocalciemie, VSH majorată. Uneori poate crește nivelul ureei și creatininei serice (în dependență de evoluție și de tipul morfologic al afectării). Evaluarea hemostazei.

Examene imagistice: examen ecografic, urografic, tomografic.

Investigații pentru stabilirea diagnosticului etiologic în formele secundare ale sindromului nefrotic: glicemia, profilul glicemic, anticorpii antinucleari (ANA), anticorpii anti-ADN, complementul, electroforeza proteinelor serice (prezența paraproteinei indică biopsia de țesut adipos sau rectală), serologia sifilisului, serologia hepatitei B și hepatitei C, dozarea crioglobulinelor *etc.*

Biopsia renală. Indicată la toți pacienții adulți cu SN inexplicabil și la copiii corticorezistenți. Deși testele serologice și hipocomplementemia pot stabili diagnosticul de LES, biopsia renală este totuși indicată pentru a determina tipul bolii.

7. Diagnostic diferențial

Insuficiența cardiacă congestivă. Ciroza hepatică. Pericardita constrictivă. Hipotiroidismul.

8. Tratament

Regim dietetic. Restricții hidrosaline cu suplimentare de calciu și vitamină D. Restricții proteice - aportul de proteine să constituie necesitatea fiziologică zilnică (1 g/kg) plus cantitatea de proteine pierdute urinar.

În exacerbări - repaos fizic.

Tratament etiopatogenetic - în sindromul nefrotic secundar.

Tratamentul complicațiilor.

Edemele înlăturate lent pentru a preveni hipovolemia acută. Diuretice (de ansă). Natriureza mai mică față de alți pacienți, din cauza hipoalbuminemiei (diminuarea aportului de medicament legat de proteine spre rinichi) și albuminuriei (fixarea medicamentului în lumenul tubular), argumentează dozele majorate. Determinarea repetată a masei corporale importantă în evaluarea tratamentului diuretic.

Albumine (stabilizarea volemiei și presiunii oncotice). IECA (efect antiproteinuric și antihipertensiv).

AINS - reduc proteinuria și RFG.

Statine.

Tratamentul anticoagulant doar în cazurile cu tromboze (heparină urmată de warfarină) pe toată perioada persistenței sindromului nefrotic.

Corticosteroizii. Indicați în SN din GNLM, nefropatia lupică, purpura Henöch-Shonlein.

Imunosupresoare (mercaptipurina, ciclosporina) în formele corticorezistente, corticodependente și cu recidive frecvente.

Hemofiltrare sau hemodiafiltrare în edemele rebele.

S *Subiectul XI* INDROMUL DE MODIFICĂRI URINARE ASIMPTOMATICE

1. Definiție

Proteinurie în limite non-nefrotice și/sau hematurie, neînsoțită inițial de edem, de HTA sau scăderea RFG.

Modificările pot fi descoperite întâmplător, având caracter recurent sau persistent.

2. Proteinuria

Proteinuria asimptomatică: moderată (sub 3,5 g/24 ore, de regulă sub 1 g/24 ore) și neînsoțită de semnele și simptomele sindromului nefrotic.

Proteinuria selectivă (peste 80% albumine) și proteinuria neselectivă.

Proteinurie fiziologică. Rezultat al proceselor fiziologice de filtrare, reabsorbție și secreție tubulară. Debitul mic (sub 150 mg/24 ore). Constituită în 55-60% din proteine de origine plasmatică și 40% de origine renală sau urogenitală.

Proteinuria patologică (prin alterarea cel puțin a unui mecanism implicat în filtrare, reabsorbție sau secreție).

3. Proteinuria glomerulară

Apare la modificarea filtrării glomerulare.

Proteinurii funcționale (intermitente, caracter izolat, prognosticul bun). Rezultat al creșterii nivelului de catecolamine.

- proteinuria de efort; până la 1-2 g/24 ore, eventual asocierea microhematuriei; mecanismul (modificarea hemodinamicii intrarenale);

- proteinuria tranzitorie din insuficiența cardiacă, HTA; mecanismul (majorarea catecolaminelor, sporirea activității sistemului RAA);

- proteinuria ortostatica. Apare după 1-2 ore de ortostatism și dispare în clinostatism, este sporită diurn și lipsește în orele nocturne. În 80% cazuri nu depășește 1-2 g/24 ore; izolată, intermitentă și neselectivă. Observată la adolescenți în perioada de creștere, dispare la adult. Alte cauze: stări febrile, stresul emoțional, căldura, sarcina normală (300 mg/24 ore).

- proteinuria de supraîncărcare (proteine normale sau anormale cu dimensiunile mai mici decât albumina filtrate prin membrana glomerulară intactă apar în urina primară în cantități ce depășesc capacitatea de reabsorbție tubulară și, prin urmare, prezente în urina finală). Cauze: hemoglobinuria (hemoliza intravasculară), mioglobinuria (maladii ereditare, sindrom de rabdomioliză), proteinuria din mielom, lizozimuria (leucemia monocitară sau mielomonocitară).

Proteinuria cauzată de creșterea permeabilității glomerulare

Nivelul variabil al proteinuriei - de la valori minime până la peste 20 g/24 ore (în practică o proteinurie peste 3 g/24 ore este sinonim cu proteinuria glomerulară).

Proteinuria izolată severă fără edeme sau alte manifestări ale SN este sugestivă pentru o glomerulopatie (cu etiologie similară SN), dar nu neapărat se asociază cu multiplele probleme clinice și de management, caracteristice SN. Aceasta este un criteriu important clinic de diferențiere, deoarece proteinuria marcată la pacienții fără edeme ori hipoalbuminemie este mai probabil datorată GSFS.

Selectivitatea proteinuriei (> 80% albumine în proteinuria selectivă). Indicele selectivității (*clearance*-ul renal IgG raportat la *clearance*-ul transferinei) sub 0,1 denotă o proteinurie foarte selectivă, iar peste 0,3 - proteinuria neselectivă. Corelația între indicele de selectivitate și gradul leziunilor glomerulare.

Microalbuminuria (albuminuria 30-300 mg/24 ore). Dificultatea detectării prin metode de rutină. Microalbuminuria ca indicator al modificării incipiente de permeabilitate glomerulară sau de persistență a unei glomerulopatii aparent vindecate.

4. Proteinuria tubulară

Apare în prezența unei patologii tubulare, când scade capacitatea de reabsorbție. Rareori depășește 1-2 g/24 ore, neselectivă. Cauze: nefropatiile interstițiale cronice, nefropatiile tubulointerstițiale acute, nefropatiile vasculare.

5. Proteinuria tisulară

Proteinele urinare de origine tisulară la normal (circa 30 mg/24 ore, preponderent proteina Tamm-Horsfall). Proprietățile proteinei Tamm-Horsfall (mucoproteină fibroasă secretată în urină; agreghează ușor, atingând mase moleculare variabile în funcție de gradul de polimerizare; componenta principală a matricei cilindrilor).

6. Hematuria asimptomatică

Hematuria neînsoțită de alte simptome.

În marea majoritate a cazurilor (> 80%) hematuria izolată provine din căile urinare.

Hematuria însoțită de o proteinurie importantă (peste 1,5-2 g/24 ore) și de cilindri hematici întotdeauna este de origine glomerulară. Hematiile dismorfice (la microscopia cu contrast de fază) ca un argument indirect suplimentar în favoarea originii glomerulare a hematuriei.

Etiologie

1. Cauze generale (febra, suprasolicitare fizică, sindroame hemoragipare);

2. Afecțiuni renale:

- vasculare: infarct, embolism de arteră renală, tromboza de vene renale, anevrism arteriovenos, vasculite;

- glomerulare: nefropatia cu IgA, GN postinfecțioasă, GN proliferative, boala membranei bazale subțiri, GN lupică, purpura Henösch-Schonlein, sindromul Goodpasture, sindromul Alport, boala Fabry;

- tubulo-interstițiale: nefrita interstițială acută, pielonefrita, afecțiunile chistice;

3. Afecțiuni de căi urinare: litiaza, neoplazii, infecții, traumatisme, malformații.

Hematuria parenchimotoasă: neînsoțită de durere/tulburări micționale, nu conține cheaguri, totală (în toate trei eșantioane la proba cu trei pahare).

Abordarea unei hematurii asimptomatice. Repetarea analizei de urină, investigații suplimentare: examenul bacteriologic al urinei (excluderea etiologiei infecțioase), examenul ecografic (neoplasm, chisturi, litiaza), puncția bioptică renală când este suspectată glomerulonefrita (hematurie persistentă, în special dacă însoțită de proteinurie și scăderea progresivă a filtrării glomerulare).

Hematuria asimptomatică poate reprezenta descoperirea precoce, întâmplătoare a unei boli glomerulare ca LES, purpura Henösch-Schonlein, GN postinfecțioasă sau a hiper calciuriei idiopatice la copii. Totodată hematuria asimptomatică este prima manifestare a unor boli specifice glomerulare (boala membranei bazale subțiri, nefropatia cu IgA).

I *Subiectul XII* NSUFICIENȚA RENALĂ ACUTĂ

1. Definiție

Insuficiența renală acută (IRA) - sindrom clinic caracterizat prin declinul acut al funcției renale instalat în timp scurt (ore, zile), care provoacă tulburarea homeostazei prin acumularea cataboliților (în special azotați), cu evoluție foarte gravă (frecvent letală), dar cu potențial de reversibilitate totală (spontan sau sub influența tratamentului etiologic).

Acidoza metabolică, hiperkaliemia, retenția hidrică și modificările secundare în sistemele de organe sunt frecvente în IRA. Oligoanuria brusc instalată este extrem de sugestivă, dar nu reprezintă o condiție obligatorie (precum retenția azotată), existând și IRA cu diureză păstrată.

Sugerate și criteriile numerice de IRA pentru retenția azotată (creșterea creatininei serice $> 26 \mu\text{mol/l}$ în valori absolute sau cu $> 150\%$ în valori relative pe parcursul a 48 ore) sau oligurie (documentată prin scăderea diurezei sub $0,5 \text{ ml/kg/oră}$ timp de peste 6 ore).

IRA survine pe rinichi indemn (mai rar pe fondal de nefropatie cronică) prin acțiunea a variați factorilor etiologici.

2. Epidemiologie

Incidența 500 cazuri la 1 mln populație (dintre care 50-100 cazuri sunt forme grave). Constituie 3-7% din totalul de pacienți spitalizați și 25-30% dintre pacienții unităților ATI. Incidența și prognosticul funcție de contingentul examinat: IRA prerenală constituie 70% din cazurile extraspitalicești (dobândite în comunitate) și are riscul letal de 7%, iar printre cazurile dezvoltate în spital predomină (60%) leziunea tubulară acută ischemică sau nefrotoxică cu un risc de mortalitate 50-70%.

Factori de risc sporit pentru IRA: vârsta avansată, nefropatie preexistentă, DZ, afecțiuni cardiace, hepatopatii.

3. Etiopatogenie

Clasificarea etiopatogenetică

1. IRA *prerenală* (funcțională, azotemie prerenală);
2. IRA *renală* (organică, parenchimotoasă, intrinsecă, azotemie renală):
 - vasculară;
 - tubulară;
 - glomerulară;
 - interstițială;
3. IRA *postrenală* (obstructivă, azotemie postrenală).

IRA prerenală

Scăderea filtrației glomerulare (RFG) în acest tip de insuficiență renală reprezintă un răspuns fiziologic la scăderea fluxului sanguin renal (FSR) drept consecință a hipovolemiei, hipotensiunii arteriale, leziunii vaselor renale *etc.*, în condițiile păstrării integrității anatomice și funcționale a parenchimului renal.

Cea mai frecventă formă de IRA (50-60%) și cu gradul cel mai înalt de reversibilitate. Corecția rapidă și eficientă a perfuziei renale determină normalizarea FG și rezolvarea IRA. Hipotensiunea severă (< 40 mm Hg) și de durată (>2 ore) induce leziuni ischemice în parenchimul renal, cu trecerea în IRA organică (intrinsecă).

Cauzele IRA prerenale:

1. depleție volemică absolută (scăderea volumului circulant absolut):
 - a. pierderi sanguine: hemoragii posttraumatice, digestive, postpartum, interne *etc.*
 - b. pierderi gastrointestinale: vome, diaree, fistule digestive;
 - c. pierderi cutanate: plasmoragii în combustii, transpirații excesive, dermatite buloase;
 - d. pierderi renale: poliurie osmotică (DZ), poliurie hipotonă (insuficiență suprarenaliană, diabet insipid), poliurie indusă de diuretice;
 - e. redistribuție volemică prin crearea celui de-al "treilea spațiu": pancreatite acute, peritonite, hipoalbuminemie, ileus;
2. depleție volemică relativă (scăderea debitului cardiac):
 - a. afecțiuni cardiace: insuficiență cardiacă cronică, IMA, tahiaritmii, pericardită exsudativă cu tamponadă cardiacă *etc.*;
 - b. afecțiuni pulmonare: hipertensiune pulmonară, TEAP, ventilație mecanică cu presiune pozitivă *etc.*;
 - c. vasodilatatie sistemică: sepsis, anafilaxie, supradozaj de antihipertensive;
3. vasoconstricție renală: hipercalcemia, sindrom hepatorenal, medicamente (ciclosporina, amfotericina B, anestezice generale, ergotamina, norepinefrina, substanțe de contrast).
4. tulburări ale hemodinamicii intrarenale (afectarea mecanismelor de autoreglare): induse de administrarea AINS și/sau IECA.

Autoreglarea perfuziei renale - totalitatea mecanismelor capabile să mențină filtrarea glomerulară relativ constantă la variații mari ale presiunii de perfuzie renală (60-120 mm Hg). Această proprietate este realizată prin: dilatarea arteriolei aferente mediată prin prostaciclina, PGE₂, NO sau/și prin constricția arteriolei eferente (A II).

Hipotensiunea severă ce depășește limitele autoreglării renale duce la diminuarea progresivă a filtrării glomerulare și instalarea insuficienței renale acute.

Blocarea sintezei prostaglandinelor vasodilatatoare (prostaciclina, PGE₂) de către AINS sau blocarea sintezei angiotensinei II prin IECA alterează mecanismele autoreglatorii cu apariția IRA. Unele medicamente (ciclosporina, amfotericina B) pot induce vasoconstricția arteriolei aferente (mediată de endotelina sau alți mediatori) cu scăderea presiunii intraglomerulare de filtrare, determinând IRA.

IRA renală

Reprezintă 35-40% din cazurile de IRA. Leziuni parenchimoase: afectarea vaselor mari sau mici, glomerulilor, interstițiului sau tubilor renali. Atingere primară sau în cadrul unor boli sistemice. Evoluția acestei forme de IRA nu poate fi influențată prin modificarea factorilor extrarenali (repleție volemică, ameliorarea funcției cardiace, înlăturarea obstrucției).

Cauzele IRA parenchimoase (renale):

1. Necroză tubulară acută:

- ischemică (cauzele IRA prerenale necorijate);
- nefrotoxică: factori exogeni (substanțe de contrast, aminoglicozide, amfotericina B, cis-platin, acetaminofen, aciclovir, salicilați, barbiturice, Hg, Cd, Au, etilenglicol, acid acetic, alcool metilic, CO, cloroform) sau endogeni (produși de hemoliză sau rbdomioliză);

- de origine infecțioasă: infecții severe bacteriene (germeni piogeni, germeni Gram negativi, *Brucella*, *Leptospira*, *Legionella*), rikettsii, virale, parazitare (toxoplasma, malarie), sepsis;

- imunoalergică: alopurinol, cimetidină, cotrimoxazol, indometacina, oxacilina, sulfonamidele;

- dismetabolică: hiperuricemie, hiperoxalurie, hipercalciurie, hipokaliemie.

2. Nefrita interstițială acută:

- medicamente: penicilina, metilina, ampicilina, rifampicina, ibuprofen, cimetidina, AINS, diuretice (furosemid, tiazide);

- infecțioasă: bruceloză, infecții cu stafilococi/streptococi, febră hemoragică;

- hemoblastoze (leucemii, limfoame);

- afecțiuni autoimune: LES, sindromul Sjögren, sarcoidoza.

3. *Glomerulonefrita acută:*

- GN poststreptococică;
- GNRP;
- GN în endocardita infecțioasă;
- GN în maladii autoimune (LES, sindromul Churg-Straus, granulomatoza Wegener), vasculite (purpura Henöch-Schonlein), hepatite.

4. *Sindroame vasculare acute:*

- patologia vaselor mari: stenoză, tromboză, embolism sau disecția arterei renale; clampare arterială intraoperatorie; tromboza bilaterală a venelor renale;
- patologia vaselor mici: vasculite, maladia ateroembolică, microangiopatia trombotică (HTA malignă, sclerodermie, sindrom hemolítico-uremic, contracepție orală, purpura trombotică trombocitopenică, graviditate sau postpartum);

5. *Obstrucție intratubulară:*

- cristale: oxalați de calciu, acid uric, aciclovir;
- proteine: nefropatia lanțurilor ușoare, mielom multiplu, sindromul hemolítico-uremic.

Necroza tubulară acută (NTA) - forma cea mai frecventă de afectare în IRA intrinsecă. Leziunile morfologice: tumefierea epitelului tubular cu diminuarea lumenului, distrugerea membranei glomerulare, focare de necroză, descuamație cu formarea de cilindri epiteliali. Însă nu predomină necroza, ci modificările morfologice subletale ale tubilor: tumefierea, vacuolizarea, pierderea marginii în perie și a inflexiunilor membranei bazo-laterale. Clinic aceasta se traduce prin posibilitatea refacerii rapide a funcției renale (observată la unii pacienți cu IRA).

Mecanismele producerii NTA: vasoconstricția arteriolei aferente, obstrucția tubulară, retroresorbția filtratului glomerular și reducerea suprafeței de FG.

Vasoconstricția selectivă a arteriolei glomerulare aferente se datorează secreției locale de renină, eliberării de substanțe vasoconstrictoare (endotelină, tromboxan, catecolamine) și/sau blocării la nivelul celulelor endoteliale a sintezei de substanțe vasodilatatoare (prostaciclina, NO). Detritul celular obturează lumenul și majorează presiunea intratubulară, ceea ce poate bloca filtrarea glomerulară. Tubii renali tumefiați comprimă *vasa recta* învecinate, perpetuând ischemia tubulară. Epiteliul tubular fiind lezat, retroresorbția filtratului glomerular este un factor adițional în patogenia NTA (nefrotoxice). Reducerea suprafeței de filtrare glomerulară se realizează prin contracția celulelor mezangiale.

Nefrita tubulointerstițială. Leziune histologică: edem marcat și infiltrare (focală sau difuză) cu limfocite, macrofage, plasmocite, eozinofile în spațiul interstițial. Cauzele cele mai frecvente: infecția și reacția imunoalergică la medicamente.

Glomerulonefritele. Leziunea histologică determinată de forma morfologică a GN ce a produs IRA (ponderea mare a GNRP).

IRA postrenală

IRA postrenală o formă mai rară (< 5%) determinată de obstrucția fluxului urinar la diferite nivele, în condițiile unei perfuzii renale normale și în absența leziunilor parenchimului renal.

Cauzele IRA postrenale:

1. obstrucția tractului urinar superior (bilateral sau al unicului rinichi funcțional);
 - intrinsecă: nefrolitiază, necroză papilară, cheaguri de sânge, carcinom al epitelului de tranziție *etc.*;
 - extrinsecă: tumori pelvine sau retroperitoneale, fibroza retroperitoneală, endometrioză, anevrismul aortei abdominale *etc.*;
2. obstrucția tractului urinar inferior: carcinom de vezică urinară, litiază vezicală, vezica neurogenă, adenom sau cancer de prostată, strictură uretrală, fimoză.

Obstrucția tractului urinar se poate instala brusc (calculi, cheag), dar mai frecvent insidios. La etapele inițiale ale obstrucției (ore-zile) FG este păstrată. Creșterea presiunii intraluminale determină distensia structurilor mai sus de nivelul obstrucției și blocarea FG. Înlăturarea promptă a obstacolului conduce la restabilirea completă a funcției renale.

Indiferent de mecanism, IRA netratată va genera în final o disfuncție organică multisistemică (MSOF).

4. Tablou clinic

Indiferent de etiologie, insuficiența renală acută parcurge patru faze:

- faza de agresiune renală (preanurie);
- faza de oligoanurie;
- faza de restabilire a diurezei (poliurie);
- faza de recuperare funcțională (convalescență).

1. Faza de agresiune renală, de debut (durata variabilă, mai des 24-36 ore).

Tabloul clinic determinat de manifestările patologiei de bază (hemoragie, intoxicații, stări de șoc, sepsis *etc.*) și poate avea un debut brusc sau insidios. La această etapă IRA este reversibilă.

2. Faza de oligoanurie (durata: următoarele 36 ore - 40 zile).

Apar manifestările clinice determinate de uremia acută, incluzând simptome digestive (inapetență, greață, vomă, xerostomie, pseudoperitonism, ulcerații bucale, hemoragii digestive), cardiovasculare (aritmii, insuficiență cardiacă, hipotensiune arterială), neurologice (somniaț, confuzie, agitație psihomotorie, crampe musculare, convulsii, foarte rar - comă), cutanate (prurit, peteșii, echimoze), renale (oligoanurie, edeme generalizate, rinichi măriți de volum și dureroși).

Șansele de recuperare a funcției renale scad semnificativ dacă oligoanuria persistă timp îndelungat.

3. Faza de reluare progresivă a diurezei, de poliurie (5-8 zile - săptămâni).

Reluare progresivă a diurezei până la poliurie (3-5 l/24 ore), scădere ponderală și ameliorarea stării generale. Densitatea urinară inițial scăzută, cu creștere pe măsura eliminării produșilor de retenție (ureea, creatinina). Acest stadiu durează până la normalizarea diurezei. Uneori se complică prin deshidratare severă, fenomene de tromboză, dereglări hidroelectrolitice și acido-bazice, asocierea de infecții.

4. Faza de recuperare funcțională (convalescența).

Restabilirea treptată (3-12 luni) a funcției renale cu refacerea filtrării glomerulare și apoi capacității de acidifiere și de concentrare maximă a urinei.

5. Diagnostic pozitiv

Evaluarea pacientului suspect de IRA. Criteriile diagnosticului pozitiv. Importanța diagnosticului etiologic precoce. Cadrele etiologice succesive (IRA obstructivă, funcțională, organică).

Date anamnestice

- maladii ce sugerează sau predispun la insuficiență renală (HTA, DZ, infecție HIV, afecțiuni vasculare/istoric familial de patologii vasculare, administrare de medicamente, toxice, infecții, afectare cardiacă, vasculite, cancer *etc.*);

- maladii ce predispun la depleție volemică (vome, diaree, pancreatite, hemoragii digestive, IMA, febră, DZ necontrolat, exces de diuretice, antihipertensive, hipotensiune ortostatică);

- maladii cu obstrucție (modificări ale jetului urinar, nicturie, administrarea anticolinergicilor, calculi, ITU, boli ale vezicii urinare și prostatei, tumori intraabdominale, dureri suprapubian sau în flancuri, anurie, fluctuații ale volumului urinar);

- evaluarea intervențiilor recente, medicației, ingestia lichide/diureza, masa musculară, ultimele analize (sumarul urinei, ureea, creatinina *etc.*).

Examenul fizic

- tegumentele (erupții sugestive pentru reacție alergică, purpură palpabilă din vasculite, *livedo reticularis* sau microinfarcte digitale pentru ateroembolii);

- examenul fundului ocular (modificări din HTA, DZ, vasculite *etc.*);

- pulmonar (raluri, frotății pleurale);

- cardiovascular (semne de insuficiență cardiacă, afecțiuni ale pericardului, turgescența jugularelor);

- abdomen (mase suprapubiene sau pe flancuri, ascită);

- SNC (semne de focar, asterixis);

- cateterizarea vezicii urinare (la oligoanurici).

Metode de laborator

1. Sedimentul urinar:

- normal (IRA prerenală, postrenală);
- hematurie, proteinurie (GN, vasculite, microangiopatia trombotică);
- leucocite, cilindri leucocitari (pielonefrită, nefrita interstițială);
- eozinofile (nefrita interstițial-alergică, ateroemboli, glomerulopatii);
- cilindri pigmentari (NTA, mioglobulinuria, hemoglobinuria);
- cristalurie (de acid uric - nefrită gotică, proces distructiv; oxalați de calciu - intoxicație cu etilenglicol, aciclovir).

2. indicii urinari de diagnostic, rata filtrării glomerulare.

3. hemoleucograma, hemocultura.

4. biochimia sângelui: ureea, creatinina, proteina generală, glucoza, amilaza, creatininkinaza (fracțiile MM și MB), acidul uric, LDH, proteina Bens Jones.

5. serologia: HIV, ANCA, ANA, markerii hepatici, ASLO, CIC, complement, crioglobuline.

6. ionograma (K^+ , Na^+ , Ca^{2+} , Cl^-), echilibrul acido-bazic.

7. determinarea concentrației serice a medicamentelor (unde accesibilă).

Examinări paraclinice

- evaluarea obstrucției (USG abdominală, urografia intravenoasă, renografia cu izotopi, CT abdominal);

- evaluarea leziunilor de vase renale (dopplerografie, angiografie);

- evaluarea cardiovasculară (ECG, EcoCG, cateter Swan-Ganz);

- evaluarea modificărilor renale (biopsia renală) etc.

Biopsia renală, indicații:

- după excluderea formei pre- și postrenale neclară cauza intrinsecă de IRA;
- date clinice și de laborator neconcludente în diferențierea leziunilor ischemice și nefrotoxice;

- determinarea formei morfologice de glomerulonefrită, vasculite;

- oliguria peste 4 săptămâni.

Stadializarea IRA conform AKIN (2005)

Stadiul	Creatinina serică (timp de 48 ore)	Diureza
I	$\uparrow Cr_s \geq 26,4 \mu\text{mol/l}$ sau de 1,5 -2 ori	$< 0,5 \text{ ml/kg/oră} \geq 6 \text{ ore}$
II	$\uparrow Cr_s$ de 2 - 3 ori	$< 0,5 \text{ ml/kg/oră} \geq 12 \text{ ore}$
III	$\uparrow Cr_s$ de 3 ori sau $Scr \geq 350 \mu\text{mol/l}$	$< 0,3 \text{ ml/kg/oră} \geq 24 \text{ ore}$

Formularea diagnosticului include forma etiopatogenetică, faza clinicoevolutivă și stadiul insuficienței renale (conform clasificării AKIN, 2005).

Exemple: Insuficiență renală acută prerenală (șoc toxico-infecțios), fază oligoanurică, stadiul III (AKIN, 2005).

Insuficiență renală acută renală (nefrită interstițială acută medicamentoasă, la ibuprofen), faza de poliurie, stadiul II (AKIN, 2005).

6. Diagnostic diferențial

Azotemie extrarenală (pseudouremie): aport proteic crescut, hipercatabolism, exicoză, hemoragii oculute, procese inflamatorii și distructive, administrare îndelungată a corticosteroizilor.

Insuficiența renală cronică

- persistența simptomelor (astenie, anorexie, nicturie *etc.*) peste 3 luni;
- nivel crescut de uree/creatinină documentat cu câteva luni anterior;
- anamnezic de boli sistemice ce pot conduce la IRC (DZ, HTA, LES *etc.*) sau istoric de patologie renală (infecții renale, analize urinare modificate, nefrolitiază);
- anemie normocitară, normocromă;
- rinichi mici ultrasonografic ($< 10\text{ cm}$) bilateral, (excepție - IRC din DZ, amiloidoză, polichistoză, HTA malignă - rinichii de dimensiuni normale);
- semne radiologice de osteodistrofie renală.

Pentru insuficiența renală acută funcțională:

- date anamnestice și clinice ale patologiei de bază (șoc, deshidratare, hemoragii, administrare de AINS, IECA);
- indicii urinari de diagnostic în favoarea IRA prerenale.

7. Complicații

Acidoza metabolică. Hiperhidratarea extracelulară. Hiperhidratarea intracelulară. Hiperpotasemie. Retenția rezidurilor azotate. HTA. IRC.

8. Evoluție

Evoluția naturală a IRA. Semnificația diagnosticării în timp util și aplicării tratamentului patogenetic și etiologic.

9. Tratament

Tratamentul etiopatogenetic:

- tratamentul stărilor de șoc, hemoragiei, deshidratării;
- în infecții - antibioticoterapie non-nefrotoxică;
- în GN, vasculite - terapia cu CS și citostatice;
- înlăturarea sau ocolirea obstrucției cu restabilirea fluxului urinar;
- sistarea administrării medicamentelor nefrotoxice;
- în intoxicații - antidoți (N-acetilcisteină în intoxicații cu paracetamol, EDTA și alți chelatori în intoxicații cu metale grele), spălături gastrice, enterosorbenti, diaree terapeutică (cu MgSO_4);
- în nefrita gutăică, tumori în faza de distrucție - alopurinol.

Tratamentul conservator:

- menținerea perfuziei renale adecvate;
- asigurarea aportului caloric optim, racordat nivelului de catabolism;
- adaptarea dozelor de medicamente cu excreție renală conform filtrației glomerulare (la scăderea $FG \leq 50\%$ de la normal, se recomandă reducerea dozei sau creșterea intervalului de administrare de 2 ori, la scăderea $FG \leq 10\%$ - de 4 ori);
- tratamentul simptomatic.

Prevenirea și tratamentul complicațiilor:

- hiperkaliemie, hipokaliemie;
- hipernatremie, hiponatremie;
- hiperhidratare, deshidratare;
- acidoza metabolică;
- hipertensiune arterială, aritmii cardiace, insuficiența cardiacă;
- edem pulmonar;
- hemoragii digestive;
- convulsii.

Tratamentul de substituție a funcției renale (epurarea extrarenală):

- hemodializă prin intermediul unei căi de abord vascular care, în situație de urgență, este cel mai des un cateter femoral înlocuit apoi printr-un cateter cu sediul jugular; se preferă în caz de hiperatabolism;
- dializă peritoneală - la pacienții hemodinamic instabili, cu risc de hemoragie, pancreatită acută, intoxicații cu analgezice, barbiturice, digoxină, ciclofosamidă;
- hemofiltrare continuă (veno-venoasă sau arterio-venoasă), care oferă capacități de epurare mai mici, dar cu o mai bună toleranță hemodinamică și posibilitatea unui aport caloric mai mare;
- hemodiafiltrație (combinarea hemofiltrării continue și hemodializei)
- retenție hidrosalină între curele de dializă, hipotensiune arterială severă în timpul dializei, HTA rezistentă ș.a.
- hemoperfuzia - intoxicații acute cu insecticide, ciuperci, alcool metilic, medicamente;

- limfosorbția – în primele 3 zile ale intoxicațiilor exogene.

Indicațiile pentru tratamentul de substituție a funcției renale

1. absolute

- hiperkaliemie ($K^+ > 6,5 \text{ mmol/l}$ sau $K^+ > 5,5 \text{ mmol/l}$ cu modificări ECG din hiperkaliemie);
- supraîncărcare cu lichid (edem pulmonar, HTA rezistentă la doze adecvate de diuretice);
- sindrom uremic (deregări ale conștiinței: obnubilare precomă, comă), convulsii, asterixis, grețuri cu vome incoercibile, pericardită uremică);
- acidoză metabolică ($pH < 7,2$ pe fondal de tratament cu bicarbonat de sodiu sau imposibilitatea administrării din cauza supraîncărcării cu lichid).

2. relative

- nivel sporit de produși azotați (ureea > 35 mmol/l, creatinina > 890 μmol/l);
- intoxicații exogene (cu toxine dializabile);
- anurie > 24 ore.

Ritmul de epurare va fi adaptat la fiecare caz particular în funcție de evoluția dinamică a nivelului ureei, de creatinină și potasiu și de supraîncărcarea volumului extracelular.

10. Profilaxie

Evidențierea factorilor de risc (hipovolemia, boli renovasculare, DZ, insuficiență cardiacă, vârstă înaintată *etc.*).

Evitarea administrării preparatelor cu acțiune nefrotoxică sau utilizarea în doze reduse și sub controlul repetat al creatininei serice.

Tratamentul cu alopurinol anterior chimioterapiei pentru tumorile masive poate diminua excreția de acid uric și preveni nefrita gutică.

Alcalinizarea urinei și forțarea diurezei la pacienții ce administrează metotrexat, cu rhabdmioliză.

Echilibrarea hidrică anterior intervențiilor chirurgicale sau examenelor cu substanțe de contrast iodinate *etc.*

11. Prognostic

Majoritatea pacienților după primul puseu de IRA recuperează funcția renală (însă la aproximativ 50% dintre ei rămân leziuni subclinice ale parenchimului renal, relevate la biopsie renală prin zone de fibroză). Aproximativ 5% nu recuperează funcția renală și necesită tratament de substituție pe termen îndelungat/transplant renal. În 5% cazuri după o perioadă scurtă de ameliorare a funcției renale, progresiv scade până la IRC (hiperfiltrarea cu sclerozarea ulterioară a glomerulilor).

Necesitatea în dializă: de la 20% (IRA prespitalicească) până la 60% (IRA apărută în ATI).

Mortalitatea: de la 7% (IRA prerenală) până la 60% (IRA stadiul III).

Factorii, ce influențează negativ prognosticul pacienților (vârstă, maladiile asociate, terenul renal afectat), MSOF.

B *Subiectul XIII* OALA CRONICĂ DE RINICHI

1. Definiții

Boala cronică de rinichi (BCR) - complex de manifestări clinice și biologice survenite ca urmare a distrugerii progresive și ireversibile a nefronilor, consecință finală a tuturor afecțiunilor renale cronice bilaterale.

Boala cronică de rinichi terminală (BCRT) definește situația, în care supraviețuirea pe termen lung nu mai este posibilă în absența substituției cronice a funcției excretorii renale (dializă sau transplant renal).

Insuficiența renală cronică (IRC) - termen învechit (sinonim, dar nu superpozabil cu BCR), care definește scăderea progresivă a RFG sub $60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ suprafață corporală.

Uremia - termen folosit în trecut pentru a defini sindromul cauzat de *intoxicația* cu substanțe, care la sănătos sunt excretate renal și de *perturbările hormonale* extrem de variate (în primul rând, sinteza scăzută de eritropoietină și calcitriol), manifestat prin multiplele complicații (atingeri viscerale extrarenale - în principal, cardiovasculare, gastrointestinale, hematopoietice, endocrine, neurologice și imune) ale BCRT: anemie, confuzie, comă, convulsii, pericardită, prurit, osteodistrofie renală.

2. Epidemiologie

Prevalența BCR greu de apreciat datorită latenței. În Europa 500-600 la 1 *mln* populație, în SUA - 1 la 1000 populație. Incidența anuală a BCRT este de aproximativ 70-200 cazuri pe an la 1 *mln* populație.

Majoritatea pacienților o constituie adulții și vârstnicii. Sute de mii de persoane (numai în Franța în jur de 25000) se află la dializă ori au beneficiat de un transplant renal.

Riscul mortalității cardiovasculare în BCR gradul IV și V este mult crescut; în BCR terminală calitatea vieții este foarte joasă. Managementul BCRT extrem de costisitor. Costul social al patologiei foarte înalt.

3. Etiologie

Hipertensiunea arterială, GN primare (15-20%), GN secundare, nefropatii ereditare, nefropatia diabetică (20-40%, dintre care DZ 2 peste 90%), nefrite tubulointerstițiale cronice (10-15%), malformații congenitale, tezurismoze, amiloidoza, nefrolitiază.

4. Patogenie

Rinichiul ratat în primar și secundar.

Mecanismele patogenetice: afectarea irigației renale, afectarea efluxului venos, atingere glomerulară, lezare tubulară, dereglările urodinamicii, înlocuirea parenchimului funcțional de cel afuncțional (scleroză) sau patologic (polichistoză). La etapa inițială tratamentul bolii cauzale esențial pentru progresarea către BCR.

Indiferent de activitatea bolii cauzale, odată ce RFG scade sub 50% din valoarea inițială (ceea ce reflectă pierderea a peste 50% din masa nefronală), funcția renală continuă să se deterioreze progresiv.

Declinul progresiv al funcției renale, de obicei, se asociază cu proteinurie și HTA. Ca răspuns la pierderea masei renale glomerulii rezanți suferă modificări structurale (hipertrofie) și funcționale (majorarea presiunii capilare intraglomerulare, majorarea filtrării glomerulare per nefron). A II provoacă HTA sistemică și îngustează arteriola eferentă (ceea ce menține hipertensiunea intraglomerulară), acționează trofic pe celulele tubulare și celulele mezangiale (rezultă majorarea producției de matrice mezangială și atragerea celulelor inflamatorii în rinichi). Aceste modificări contribuie la modificări structurale cu diminuarea ulterioară a RFG.

Patogenia sindroamelor de bază: uremic, anemic, hipertensiv, modificărilor locale, perturbărilor hormonale (osteodistrofia renală, dereglări sexuale), maladiilor asociate.

5. Factorii favorizanți și precipitanți

Factorii de risc renali: diabetul zaharat, HTA, administrarea AINS.

Factorii de risc cardiaci: obezitatea, tabagismul, dislipidemia.

Factorii de risc generali: vârstă, rasă (persoane de culoare), dieta cu conținut sporit de proteine.

6. Clasificare

Clasificarea K/DOQI a bolii renale cronice (BCR) - prima clasificare elaborată în baza medicinei bazate pe dovezi (2002).

<i>Stadiul</i>	<i>Definiție</i>	<i>RFG (ml/min)</i>	<i>Management</i>
0	Prezența FR	≥ 90	Combaterea FR
I	Afectarea renală cu FG normală sau sporită	≥ 90	Tratamentul bolii renale și FR
II	Diminuarea FG ușoară	60-89	Tratamentul BCR
III	Diminuarea FG moderată	30-59	Tratamentul complicațiilor
IV	Diminuarea FG severă	15-29	Pregătirea pentru suplere renală
V	Insuficiența renală	< 15	Dializă sau transplant renal

Avantajele clasificării K/DOQI: aprecierea epidemiologiei BCR mai reală, reorientarea sistemului de sănătate spre diagnosticarea precoce a BCR, aplicarea timpurie a metodelor de tratament nefroprotector, evidențierea activă a factorilor de risc modificabili și eliminarea lor, combaterea continuă a acutizărilor patologiei asociate.

Clasificările de interes istoric (Ursea, Reabov, Tareev).

7. Diagnostic pozitiv

Antecedentele sugestive.

Modificările în sedimentul urinar.

Probele funcționale renale. Proba Zimnițki. Proteinurie selectivă. Probele de diluție și de concentrare.

Modificările imagistice: USG abdominală, limitările aplicării urografiei i.v. (variante prin perfuzie), renografia izotopică, CT, RMN. Rolul biopsiei renale.

Sindroamele principale: uremic (componentul tegumentar, digestiv, cardiac, neurologic, tulburările hidroelectrolitice și ale echilibrului acido-bazic), sindromul anemic, hipertensiv, modificărilor locale, perturbărilor hormonale (osteodistrofia renală, dereglări sexuale), manifestările maladiilor asociate, inclusiv celor cauzale.

Importanța diagnosticării precoce a complicațiilor.

Bilanțul intermediar include: precizarea gradului de BCR, evidențierea factorilor de agravare, analiza manifestărilor clinice, biologice și imagistice, aprecierea prognosticului nefropatiei.

8. Diagnostic diferențial

Diagnosticul etiologic al BCR - semnificația la etapele inițiale. Cauzele potențial curabile ale IRC.

Diferențierea IRA de BCR. Diagnosticul unei IRA suprapuse pe BCR.

9. Complicații

Uremie. Anemie. Osteodistrofie renală. Cardiomiopatie uremică. Valvulopatii uremice. HTA severă rezistentă. Edem pulmonar acut recidivant. Edem cerebral. Stop cardiorespirator. Acidoza metabolică. Hiperkaliemie. Hemoragii digestive (gastroenteropatie uremică). Dislipidemii și dezvoltarea mai precoce a aterosclerozei și complicațiilor sale (cardiopatie ischemică, infarct miocardic, accident vascular cerebral).

10. Prognostic

Supraviețuirea pacienților cu BRC. Rolul complianței pacientului vis-à-vis de tratament. Rolul acordării timpurii a asistenței specializate și metodelor de epurare extrarenală. Factorii, care pot agrava evoluția IRC: scăderea volumului sângelui arterial (absolută, relativă), modificările de presiune arterială, agenți nefrotoksici, stenoza de artere renale, infecții, obstrucția infrarenală, sarcină, tromboza de vene renale.

11. Evoluție

Evoluția maladiei în funcție de prezența FR. Rata diferită de progresie în funcție de patologia primară. Aprecierea evolutivității.

12. Regim

Indicațiile pentru spitalizare în serviciile medical/nefrologic, serviciul hemodializă, SATI. Durata regimului de pat, de salon, general. Evaluarea capacității de muncă. Particularitățile de regim în perioada de remisiune a patologiei de bază.

13. Dieta

Particularitățile limitării aportului proteic în diferite stadii ale BCR. Rolul lipidelor animaliere și vegetale. Ajustări dietetice în nefropatii metabolice (ex. diabet zaharat).

14. Tratamentul conservator și operator

Tratamentul etiologic. BCR potențial curabilă. Grupele de medicamente principale: antihipertensive (IECA, diuretice, BRA, α -adrenoblocante, β -adrenoblocante, blocanții canalelor de calciu), măsurile de corecție a echilibrului acidobazic și hidroelectrolitic, de detoxicare, preparate antiuremice, medicamente antianemice.

Tratamentul conservator: aportul hidrosodat, corectarea hiperkaliemiei, acidozei metabolice, tratamentul edemului pulmonar acut, prevenirea și tratamentul eventualei hemoragii digestive.

Epurarea extrarenală: hemodializă, dializă peritoneală, hemofiltrație continuă, hemodiafiltrație. Indicațiile pentru epurarea extrarenală. Ritmul epurării.

Transplantul renal: indicațiile, caracterul regimului și tratamentului pre- și postoperator. Baza legală în Uniunea Europeană și în Republica Moldova.

15. Profilaxie

Metodele de caracter general: dieta hipoproteică, limitarea grăsimilor animale, aportul sporit ai acizilor grași polinesaturați, excluderea remediilor nefrotoxice, suplimentarea Fe, vitaminei D, calciului, limitarea aportului de fosfor.

Corecția complicațiilor BCR și a comorbidităților: normalizarea glicemiei, tratament antihipertensiv, tratamentul anemiei, tratamentul hipolipemiant, tratament anti-proteinuric, normalizarea serinemiei, normalizarea kaliemiei, normalizarea echilibrului acido-bazic.

A *Subiectul XIV* FEȚIUNI TUBULO- INTERSTITIALE

1. Definiție

Grup de afecțiuni renale, caracterizate prin afectarea dominantă a interstițiului și tubilor renali (spre deosebire de bolile glomerulare), evoluând în formă acută sau cronică.

2. Epidemiologie

Nefropatiile tubulointerstițiale reprezintă 10-15% din afecțiunile renale. Femeile suferă de 5-6 ori mai frecvent (fapt explicat prin administrarea sporită de analgezice la sexul feminin). Nefropatia endemică balcanică se întâlnește în țările riverane Dunării (România, Bulgaria, Serbia), evoluția nefavorabilă.

3. Etiologie

Anomalii anatomofuncționale (obstrucția tractului urinar, refluxul vezico-ureteral). Infecții. Toxice/medicamente (analgezice, AINS, sărurile metalelor grele). Tulburări metabolice (metabolismul acidului uric, oxalaților, calciului, potasiului). Afecțiuni vasculare și sanguine. Neoplazii. Boli imunologice. Iradiere. Boli ereditare. Factori de mediu (nefropatia endemică balcanică). Factori necunoscuți (nefropatia interstițială primitivă Bell, rinichiul senil, PN xantogranulomatoasă).

Nefropatia indusă de analgezice - cea mai comună formă de NTI (rezultat al administrării îndelungate de fenacetină, acetaminofen, aspirină, AINS).

NTI *acute*. Reacții de hipersensibilitate (peniciline, AINS, droguri), din boli imune (LES, sindrom Goodpasture), rețet acut de transplant, infecții (bacterii, viruși, fungi, paraziți).

NTI *cronice*. Medicamente (analgezice, litiu, ciclosporina), metale grele, uropatie obstructivă, nefrolitiază, boală de reflux, boli imune (LES, vasculite sistemice, glomerulopatii primare), boală renală aterosclerotică, boli metabolice (cistinoză, hipercalcemie, hipocalcemie, hiperoxalurie), boli genetice (sindromul Alport, polichistoză renală), nefropatii interstițiale imunologice (sindrom Sjögren, NTI din rinichiul transplantat, NTI asociată transplantului de măduvă osoasă, NTI acută idiopatică).

4. Fiziopatologie

Interacțiunea dintre celulele renale și factorii de agresiune prin diverse mecanisme produce injuria la nivel de tubi și interstițiu renal. Rezultă scăderea capacității de concentrare a urinei, scăderea capacității renale de conservare a sodiului, acidoza renală, reducerea excreției renale a potasiului.

În NTIA principalul mecanism patogenetic este reacția de hipersensibilitate la medicamente, care va provoca disfuncție tubulară cu sau fără IRA. Disfuncția renală în acest caz este reversibilă după suprimarea consumului de medicament.

NTI cronice toxic-medicamentoase se produc prin acțiunea factorilor ischemici și toxici, rezultând necrozele papilare, elementul obligatoriu al nefropatiilor la analgezice severe.

Nefropatiile cronice se caracterizează prin modificări ireversibile - fibroză, atrofie tubulară și în final IRC. Rolul major în fibrogeneză al TGF-beta, al factorilor nucleari de transcripție (NF-kB) cu eliberarea citokinelor proinflamatorii în interstițiu renal.

NTI prin uropatie obstructivă: staza urinară cu hipertensiune în amonte de obstacol. Hipertensiunea intrapielică condiționează IR funcțională și alterarea epiteliului tubular cu atrofie renală. Infecția urinară supraadăugată agravează leziunile organice.

5. Tablou clinic

NTI acută de obicei cu debut brusc, după o perioadă de timp variată (zile-luni) de la administrarea medicamentului. Manifestările similare IRA.

NTI cronică are o evoluție insidioasă, deseori fiind diagnosticată ocazional la un examen medical de rutină.

Manifestările clinice sunt nespecifice: febră, frisoane, astenie, cefalee, artralgiile, mialgii, scădere ponderală, dureri lombare, fenomene dizurice, tulburări ale diurezei, rash. O parte din pacienți au HTA, alții sunt normotensivi sau cu hTA (nefrita endemică balcanică).

6. Investigații paraclinice

Analiza de sânge: anemie normocromă normocitară, leucocitoză moderată, VSH crescută, fibrinogen majorat, hiper- β -globulinemie și hiper- γ -globulinemie, scăderea bicarbonatului și potasiului seric, eozinofilie (absentă în NTI cu AINS).

Analiza de urină: densitatea scăzută, culoare palidă. Proteinurie ușoară sau moderată.

Sedimentul urinar: leucociturie, eozinofilurie (absentă în NTI cauzată de AINS), celule Sternheimer-Malbin, cilindri leucocitari, cristale, hematurie (inferioară leucocituriei). Probele de provocare a leucocituriei și cilindruriei. β_2 -microglobulinurie (în NTI balcanică endemică, NTI cu cadmiu).

Examen bacteriologic al urinei.

Probele funcționale renale: tulburări de concentrare a urinei, tulburări de acidifiere a urinei, reducerea RFG în faze avansate.

Explorări imagistice

Examen radiologic: rinichi asimetrici ($> 1,5\text{ cm}$), contur neregulat, eventual calcinate. Urografia excretorie: modificarea papilelor renale, indice parenchimatous redus, hipoplazii polare segmentare. Arteriografia renală: vascularizație redusă, întârzierea apariției substanței de contrast. Scintigrafia renală: asimetrie renală, captare redusă, neomogenă.

USG (calculi, hidronefroză).

Puncția-biopsie renală. Modificările histologice sunt specifice, indiferent de etiologia bolii. Elementele principale: edemul difuz și infiltratul inflamator interstițial. Infiltrate cu mononucleare și eozinofile în interstițiul renal, scleroză interstițială radiară, atrofia epiteliului tubular cu dilatația tubilor, hialinoză periglomerulară, cilindri coloizi în tubi (aspect pseudotiroidian), endarterită proliferativă. Glomerulii intacti, dar se pot afecta în forme severe sau avansate de boală.

În NTI acută schimbările sunt reversibile și tabloul histologic se ameliorează peste 3-4 luni.

6. Tratament

Tratament simptomatic (corecția echilibrului acido-bazic; controlul TA, anemiei).

Tratamentul aplicat în funcție de etiologia bolii.

În NTIA indusă de medicamente - stoparea administrării preparatului. În lipsa ameliorării necesar tratamentul cu corticosteroizi (prednisolon 1 mg/kg/zi timp de 4-6 săptămâni).

Menținerea urinei sterile în nefropatia de reflux.

Înlăturarea obstacolului urinar în nefropatiile prin uropatie obstructivă.

Nefropatia hiperuricemică - reducerea aportului (dietă) și producției de acid uric (alopurinol), administrarea de uricozurice, aport crescut de lichide, alcalinizarea urinelor.

Nefropatia hipercalcemică, oxalică - administrare de lichide în cantități mari, regim sărac în calciu și oxalați.

NTI indusă de plumb - tratament chelator.

7. Complicații. Prognostic

NTI acută este reversibilă la majoritatea pacienților după înlăturarea cauzei. La o parte din bolnavi leziunile progresează cu dezvoltarea IRC. La acești pacienți este sporită incidența litiazei renale, infecțiilor urinare, cancerului uroepitelial.

Controlul eficient al sterilității urinei îmbunătățește prognosticul la bolnavii cu NTI cronică.

GLOMERULONEFRITELE

Subiectul XV

1. Definiții

Glomerulopatiile - afecțiuni care interesează inițial și prevalent structura și funcția diverselor elemente ale glomerulului.

Glomerulonefritele - un grup de leziuni caracterizate prin:

- afecțiune glomerulară mediată imun;
- implicarea simetrică a rinichilor;
- afecțiunea imună renală inițială declanșează mecanisme secundare de lezare a glomerulilor.

2. Patogenie

Mecanismele patogenice principale:

- depunerea de complexe imune circulante sau formarea lor *in situ* (majoritatea glomerulonefritelor);
- depunerea de anticorpii anti-membrană bazală (sub 5% din GN);
- mecanisme pauci-immune (la peste 80% dintre acești pacienți depistați ANCA, astfel această formă este definită ca ANCA-asociată).

Aceste mecanisme patogenice declanșează mecanisme secundare, ce produc leziunea glomerulilor.

Glomerulonefritele prin complexe imune

Complexele Ag-Ac depuse din circulație în glomeruli sau formate local (în situația când Ag liber a fost fixat în glomerul). Natura antigenilor implicați în formarea complexelor imune (Ag-Ac) deseori semnificativă. Antigeni *exogeni* (bacterii, paraziți, virusuri) și *endogeni* (ADN-ul gazdei în LES, antigenii tumoralii). Incidența GN sporită în caz de scădere a capacității gazdei de înlăturare a CIC din circulație și în cazurile de deficiențe în sistemul complementului. Asocierea anumitor tipuri de GN cu markerii HLA (incidența crescută a haplotipului A₁B₈DR₃ la pacienții cu GN membranoase).

Glomerulonefritele prin anticorpi anti-membrană bazală

Componenta principală a membranei bazale glomerulare colagenul de tip 4 (COLIV). Structura antigenică similară a MB alveolare. Anticorpilor anti-MB - auto-anticorpi, care se fixează de lanțul α -3 al colagenului de tip 4 (COLIV3 α). GN de acest tip pot fi asociate cu hemoragii alveolare (sindromul Goodpasture).

Mecanisme secundare de lezare a glomerulilor

Afecțiunea imunologică declanșează: activarea complementului, depunerea fibrinei, agregarea plachetară, inflamația cu mecanisme neutrofil-dependente, activarea sistemelor de kinine. Complexele imune (Ag-Ac) sau depunerea anticorpilor anti-MB activează aceste mecanisme în grade diferite, cu creșterea permeabilității membranei capilare și afectarea glomerulului. Pe modele animale diminuarea gradului de afectare a glomerulilor prin administrarea prealabilă de anticoagulante, prevenirea activării complementului sau înlăturarea PMN. Ineficiența acestor măsuri în marea majoritate a formelor de GN la om.

În cazurile când lipsesc complexe imune, apariția leziunii glomerulare este cauzată de disfuncția limfocitelor T (tulburări de imunitate celulară).

Tulburări fundamentale în GN:

- alterarea permeabilității peretelui capilarului glomerular duce la proteinurie;
- migrarea elementelor figurate din sânge în lumenul nefronului produce hematurie și cilindurie (cilindri hematici);
- reducerea suprafeței de filtrare conduce la micșorarea filtrației glomerulare; retenția hidrosalină provoacă edeme și/sau HTA.

3. Etiologie

În majoritatea cazurilor de GN prin complexe imune natura Ag implicat necunoscută (glomerulonefrite primare, idiopatice). Antigeni cunoscuți (GN secundare): virali (oreion, rujeola, varicelă, hepatita virală B și C, virusurile Epstein-Barr, virusurile Coxsacki, HIV), bacterieni (*Streptococcus* beta-hemolitic din grupul A, *Streptococcus viridans* - în endocardita infecțioasă, stafilococi, *Treponema pallidum*, gonococi, *Salmo-*

nella), parazitari (*Plasmodium malariae*, *Schistosoma*, *Filaria*), antigenii gazdei (ADN-ul în LES, crioglobulinele, antigeni tumorali), medicamentoși (penicilamina).

Cauza dezvoltării anticorpilor anti-MB necunoscută; ipotetic leziunea virală a MB alveolare îi imprimă calități antigenice.

4. Morfologie

Macroscopic

GN acută: rinichii de dimensiuni normale sau măriți, edemațiați (eventual, cu hemoragii punctiforme la suprafață).

GN cronică cu evoluție progresivă îndelungată: rinichii de dimensiuni normale sau micșorați și cu fibrozare granulară fină a stratului cortical (ratatinare).

Microscopic

Leziuni imunologice diverse produc modificări histologice similare sau chiar identice (GN prin complexe imune în oreion identică cu GN după infecția cu streptococul beta-hemolitic). Și din contra, în aceeași boală pot apărea leziuni histologice de tip diferit (nefrita lupică).

Răspunsul histologic la leziunea imunologică funcție de dimensiunile complexelor imune, viteza de depunere renală și de eficacitate mecanismelor gazdei de înlăturare a complexelor imune.

Tehnici de examinare a materialului bioptic/necroptic. Microscopia optică (tipul histologic și extinderea leziunii). Microscopia electronică (precizarea tipului leziunii și corelarea cu imunofluorescența pentru stabilirea exactă a locului depunerii depozitelor). Imunofluorescența (tipul leziunii imunologice). Pentru concluzia definitivă necesare toate trei tehnici.

Depunerea complexelor imune documentată la imunofluorescență prin prezența difuză a granulelor - depozite de IgG, IgM, IgA, de componente ale sistemului de complement, de fibrină și fibrinogen. Anticorpilor anti-MB produc depozite lineare de IgG de-a lungul membranei glomerulare a capilarelor glomerulare.

Leziunile elementare: exudația, proliferarea, necroza fibrinoidă, depunerea de substanțe, hialinoza, leziunile membranei bazale, fibroza și scleroza. *Proliferarea endocapilară* (crește numărul de celule endoteliale și mezangiale) și *exocapilară* (crește numărul de celule capsulare parietale). *Proliferarea extracapilară* cu formarea de semilune. Depozitele (depuneri de diverse substanțe: imunoglobuline, complexe imune, fibrină, fibrinogen, amiloid, fracțiuni de complement, glicoproteine) intramembranare, extramembranare (subepiteliale), endomembranare (subendoteliale) sau localizate în mezangiu. Îngroșarea (uniformă sau neregulată) și clivarea (dedublarea, ruperea) membranei bazale.

Leziuni *difuze* (peste 80% din glomerulii renali) și *focale*. Leziuni *globale* (interesează toate ansele unui glomerul) sau *segmentare* (doar anumite anse ale glomerulului).

Modificări secundare în tubii renali în GN avansate. Scleroza interstițiului ca semn de vechime și gravitate în glomerulopatii.

Tipurile histopatologice

GN cu modificări minime, GN membranoasă, GN membranoproliferativă, GN mezangioproliferativă, GN proliferativă endocapilară difuză, GN proliferativă extracapilară (cu semilune).

5. Sindroamele principale în glomerulonefrite

Sindromul nefritic acut: hematurie microscopică sau macroscopică, proteinurie, HTA, edeme (prin retenție hidrosalină), oligurie, uremie.

Sindromul nefritic cronic.

Sindromul de glomerulonefrită rapid progresivă.

Sindromul nefrotic (proteinurie marcată, hipoalbumemie, edeme hipooncotice).

Proteinurie și/sau microhematurie la un pacient asimptomatic.

Hipertensiunea arterială.

Insuficiența renală cronică.

Insuficiența renală acută.

6. Clasificare

Clasificarea morfologică: GN cu modificări minime, GN membranoasă, GN membranoproliferativă, GN mezangioproliferativă, GN proliferativă endocapilară difuză, GN proliferativă extracapilară (cu semilune), GN focală segmentală.

Clasificarea clinică: glomerulonefrita acută, glomerulonefrita cronică (forma latentă, forma hematurică, forma nefrotică, forma hipertensivă, forma mixtă), glomerulonefrita subacută (GNRP).

Corelația dintre tipurile histopatologice și tabloul clinic cel mai frecvent:

- GN proliferativă endocapilară difuză - sindromul de nefrită acută;
- GN proliferativă focală segmentală - hematurie, proteinurie;
- GN focală segmentală cu depozite de IgA - hematurie asimptomatică;
- GN proliferativă cu formare de semilune - glomerulonefrita rapidprogresivă (subacută, malignă);
- GN proliferativă mezangiocapilară (membranoproliferativă) - hematurie, proteinurie, sindrom nefrotic, sindrom nefritic acut sau cronic;
- glomeruloscleroza focală și segmentară - proteinurie sau sindrom nefrotic;
- boala leziunilor minime - sindrom nefrotic, în special la copii.

7. Tipurile histopatologice

A. Glomerulonefrite proliferative

Modificări proliferative atât în GN prin complexe imune, cât și în GN prin anticorpi anti-MB și în GN pauci-imune. Mai multe tipuri de GN proliferative.

Glomerulonefrita proliferativă difuză

Difuză - toți (peste 80%) glomerulii similar afectați. Proliferare (mezangială și endotelială) și exsudare (PMN și limfocite). Caracterul global (interesează tot glomerulul) și de regulă reversibil al leziunilor.

Depozite granulare de imunoglobuline și de C₃ în imunofluorescență.

ME: depozite granulare pe versantul epitelial al MB și în mezangiu.

Clinic - nefrită acută (în special, poststreptococică).

Glomerulonefrita focală segmentală

Focală - doar o parte din glomeruli arată leziuni proliferative, în timp ce ceilalți sunt normali. Caracterul segmentar (interesează un segment al glomerulului).

GN primară. GN secundară în LES, în endocardita septică subacută, în șunturile atrioventriculare infectate (nefrita de șunt) și în leziunile prin depozite de IgA (purpura Henöch-Schonlein, nefropatia prin IgA). O formă severă de GN focală necrotizantă se întâlnește în poliarterita microscopică, în granulomatoza Wegener.

Subtipuri de GN focală segmentală: nefropatia cu IgA și glomeruloscleroza focală segmentară.

Glomerulonefrita proliferativă cu semilune

(GN rapid progresivă, GN subacută, GNRP)

Semiluna agregat de macrofage și celule epiteliale în capsula Bowman (proliferare extracapsulară). Semilunele conduc la lezarea severă a glomerulului; se întâlnesc în mai multe tipuri de GN. Prezența semilunelor în majoritatea glomerulilor mărturisește progresarea rapidă spre BCRT.

GNRP se observă atât în GN prin complexe imune, cât și în GN prin anticorpi anti-MB. Este mai frecventă în poliarterita microscopică, în granulomatoza Wegener, în sindromul Goodpasture (glomerulonefrite pauci-imune).

Glomerulonefrita membranoproliferativă (GN mezangiopilară)

Tipul I. Proliferarea celulelor mezangiale, depunerea subendotelială a complexelor imune, îngroșarea (uniformă sau neregulată) și clivarea (dedublarea și ruperea) membranei bazale. Idiopatică sau în cadrul nefritei de șunt, uneori asociată HVB sau HVC (posibil factor etiologic).

Tipul 2. Proliferarea celulelor mezangiale, depunerea endomembranară a depozitelor electronodense (complexe imune) - "boala depozitelor dense". Idiopatică sau după rubeolă. Uneori se asociază lipodistrofia parțială (pierderea țesutului adipos în diverse părți ale corpului).

GNMP afectează tinerii. Hematurie, proteinurie, SN sau insuficiență renală. În majoritatea cazurilor instalarea IRC în câțiva ani.

B. Glomerulonefrita membranoasă

Îngroșarea MB datorită depunerii complexelor imune în ea. La majoritatea pacienților componenta antigenică a complexelor (Ag) necunoscută; printre cele cunoscute ADN-ul propriu (LES), antigeni tumorali (cancer bronhopulmonar, cancer de colon), virali (HVB), plasmodiul malaric.

Observată la adulți (mai des bărbați), se manifestă prin proteinurie sau SN. În 1/3 cazuri se instalează BCRT în 10-20 ani, iar în 30% se atestă remisiuni spontane.

C. Glomerulonefrita cu schimbări minime

Nu este o GN adevărată (lipsa inflamației). Glomerulii normali în microscopia optică și în imunofluorescență. Fuziunea podocitelor la microscopia electronică (semn nespecific, observat în multe stări însoțite de proteinurie). Argumente în favoarea caracterului imun al leziunii: eficiența corticoterapiei, apare în limfomul Hodgkin și dispare în caz de remisiune hematologică, incidența crescută a bolilor alergice la pacienții cu GNLM și rudele de gradul I. Explicația actuală a mecanismului proteinuriei (limfocitele T produc un factor ce majorează permeabilitatea membranei glomerulare).

Leziunea responsabilă de majoritatea cazurilor de SN la copii și de 25-30% cazuri de SN la adult.

D. Nefropatia cu IgA

Nefropatia cu IgA (GNIgA, boala Berger, GN proliferativă focală cu depozite mezangiale de IgA) cauza cea mai frecventă a microhematuriei asimptomatice.

Morfologia GN proliferative focale cu depozite mezangiale de IgA. Afectarea glomerulară similară în purmura Henöch-Schonlein considerată ca variantă a nefropatiei cu IgA.

Mai frecventă la copii și bărbații tineri. Microhematurie asimptomatică sau macrohematurie în legătură cu infecții respiratorii. Proteinuria în 5% cazuri atinge nivel nefrotic. Evoluția considerată benignă, în special la cei fără HTA și fără proteinurie la prezentare.

E. Glomeruloscleroza focală segmentară

Glomeruloscleroza focală segmentară (GSFS) - afecțiune de etiologie necunoscută (recidivarea în rinichiul transplantat susține rolul unui factor circulant necunoscut), manifestată prin proteinurie/sindrom nefrotic rezistente la corticoterapie la persoanele de toate vârstele.

Scleroza segmentară (segment al glomerulului) în stadiile avansate devine globală. Caracterul focal (inițial afectați glomerulii juxtamedulari) - sursă de eroare (leziunile omise la PBR și diagnosticul eronat de boală cu leziuni minime).

În 50% cazuri instalarea BCRT în 10 ani.

F. Sindromul Goodpasture

Leziune cauzată de anticorpi anti-MB manifestată prin hemoptizii/hemoragii pulmonare și GN proliferativă severă, adesea cu semilune (GNRP). Hemoptizia răspunde la plasmafereză combinată cu tratament imunosupresiv. Efectul asupra glomerulonefritei mai slab; în cazurile cu oligurie sau cu creatininemia peste 600-700 $\mu\text{mol/l}$ insuficiența renală ireversibilă.

G *Subiectul XVI* LOMERULOPATII SECUNDARE

1. Generalități

Glomerulopatiile - afecțiuni care interesează inițial și prevalent structura și funcția diverselor elemente ale glomerulului.

Glomerulopatiile secundare (în cadrul unor boli de sistem sau când antigenul este cunoscut).

2. Localizarea leziunii în glomerul și sindroamele clinicomorfologice

Leziunea podocitelor sau MB alterează permeabilitatea membranei glomerulare cu proteinurie. Ruptura peretelui capilar sau proliferarea celulelor mezangiale tradusă prin hematurie. Infiltrațiile inflamatorii în glomerul pot cauza focare de necroză cu formarea de semilune (invadează și eventual înlocuiesc spațiul Bowman) - dezvoltarea GNRP.

Leziunea glomerulară tradusă prin sindrom *nefrotic* (proteinurie masivă, hipoalbuminemie, edeme hipooncotice) *secundar* (în cadrul unor boli de sistem) sau *primar* (afecțiuni limitate la rinichi) ori prin *sindrom nefritic* (hematurie, HTA, edeme, insuficiență renală). Frecvent manifestările de GN sunt parte a unei afecțiuni sistemice, inclusiv LES și vasculitele asociate cu ANCA.

În unele cazuri sindromul nefrotic și sindromul nefritic greu de diferențiat, la unii pacienți pot coexista. PBR rezolvă diagnosticul.

Glomerulopatii manifestate prin sindrom nefrotic (SN) și/sau sindrom nefritic (SNr):

- GN cu leziuni minime (SN 4+, SNr -),
- GN membranoasă (SN 4+, SNr +),
- glomeruloscleroza diabetică (SN 4+, SNr +),
- amiloidoza (SN 4+, SNr +),
- GSFS (SN 4+, SNr 2+),
- GN fibrilară (SN 3+, SNr 2+),
- GN mezangioproliferative (SN 2+, SNr 2+),
- GN membranoproliferative (SN 2+, SNr 3+),
- GN proliferative (SN 2+, SNr 3+),
- GN proliferativă difuză acută (SN 1+, SNr 4+),
- GN cu semilune (SN 1+, SNr 4+).

3. Glomerulopatii secundare manifestate prin sindrom nefrotic

Nefropatia diabetică.

NG din disproteinemii.

NG din amiloidoză.

Nefropatia din mielomul multiplu.

Nefropatia din HIV/SIDA.

4. Glomerulopatii secundare manifestate prin sindrom nefritic

Boala Berger.

Glomerulonefrita poststreptococică.

Nefrita lupică.

Afecțiuni prin anticorpi anti-MB.

Vasculite cu afectarea vaselor de calibru mic și mediu.

GLOMERULONEFRITA *Subiectul XVII* PROLIFERATIVĂ DIFUZĂ

1. Definiție

Glomerulonefrită cu hiper celularitate considerabilă prin proliferare mezangială și endotelială cu reducerea lumenului capilar. Afectarea este difuză cu implicarea majorității/tuturor glomerulilor.

2. Epidemiologie

Constituie 10% din sindromul nefritic la adult și 15% la copii. Mai des afectați adolescenții și tinerii cu o ușoară predominare la bărbați.

3. Etiologie

Cauze infecțioase: glomerulonefrita poststreptococică, endocardita infecțioasă, infecții stafilococice, hepatita C.

Cauze neinfecțioase mai frecvente (nefropatia IgA, LES) și mai rare (granulomatoza Wegener, purpura Henöch-Schonlein, sindromul Goodpasture, crioglobulinemia).

4. Patogenie

În majoritatea cazurilor are loc depozitarea complexelor imune circulante (sau formarea complexelor imune *in situ*) în mezangiu, membrana bazală, subendotelial sau subepitelial cu activarea sistemului complementului pe calea clasică. Ca rezultat are loc recrutarea macrofagelor, neutrofilelor, limfocitelor, proliferarea celulelor endoteliale, mezangiale și necroză. Obliterarea anselor capilare și scleroza predispune pacientul la HTA și insuficiență renală.

Atacul imunologic și celular asupra glomerulului fac membrana bazală permeabilă pentru proteine, hematii și leucocite.

5. Tablou clinic

HTA, hematurie microscopică sau masivă, proteinurie nefrotică sau nonnefrotică, creatinina serică crescută, febră (însoțește atât glomerulonefritele infecțioase, cât și pe cele neinfecțioase). În formele severe oligurie sau azotemie.

Majoritatea pacienților manifestă semne ale afecțiunii de bază (dureri în flancuri, fotosensibilitate, artrită, confuzii, sinuzite, otite, gastroenterite *etc.*).

6. Examen paraclinic

Sedimentul urinar: eritrocite, proteine, cilindri hematici, uneori leucocite și cilindri leucocitari.

Proteinurie moderată sau masivă.

Hemograma: anemie, leucopenie, limfopenie, trombocitopenie (mai frecvent în LES).

Crește nivelul creatininei și ureei serice, eventual hipoalbuminemie.

Teste serologice (în funcție de afecțiunea de bază): anticorpi ANA, ANCA, anti-Sm, anti-ADN. Scade titrul fracțiilor C3 și C4 ale complementului, IgA poate avea nivel crescut, uneori ASLO pozitiv.

Ecografie renală puțin informativă.

Biopsie renală.

MO: hiper celularitate endotelială și mezangială marcată, îngustarea sau obliterarea lumenului capilar, infiltrat inflamator. În formele severe se observă scleroză și necroză. Imunofluorescență: depozite granulare de imunoglobuline, complement și fibrină pe membrana bazală și peritubular. ME: depozite electronodense în mezanjiu, subendotelial, intramembranar și subepitelial.

7. Prognostic

Supraviețuirea peste 10 ani de la debut - 80%. Funcția renală se menține mai mult în nefropatia IgA și cel mai puțin în nefropatia cu anticorpi antimembrană bazală glomerulară. Evoluție mai favorabilă la pacienții cu răspuns pozitiv la corticoterapie.

8. Tratament

Regim dietetic: restricții de sare (2 g/zi), proteice - aportul de proteine să constituie necesitatea fiziologică zilnică (1 g/kg) plus cantitatea de proteine pierdute urinar, alimente cu conținut scăzut de colesterol. În caz de edeme diureticrezistente - restricții hidrice.

Încurajarea menținerii activității fizice.

Tratament etiologic.

Tratament simptomatic al sindromului nefrotic și complicațiilor lui: malnutriția proteică, edemele, hiperlipidemia, hipercoagulabilitatea, infecțiile, carențele de fier, calciu, vitamină D.

Corticosteroidii și citostaticele pot induce remisiune (reduc inflamația prin supresia răspunsului celular și umoral).

GLOMERULONEFRITA RAPID PROGRESIVĂ

Subiectul XVIII

1. Definiție

Glomerulonefrita rapid progresivă (GNRP) - nefropatie glomerulară manifestată prin proteinurie, hematurie, oligurie, sediment urinar abundent, cu evoluție rapidă (săptămâni/luni) spre insuficiența renală terminală, ca substrat morfologic servind proliferarea intensă extracapilară cu formare de semilune epiteliale în spațiul urinar.

Sinonime: GN extracapilară, GN subacută, GN malignă.

2. Epidemiologie

Afecțiune rară (2-7 cazuri la 1 mln locuitori/an). Raportul B: F este 1: 1.

3. Etiologie

Clasificare *patologică*:

- 1) boli cu Ac anti-MB (5%);
- 2) boli cu complexe immune (45%);
- 3) boli pauci-immune (50%). La peste 80% dintre pacienții cu boli pauci-immune depistați ANCA (astfel această formă este definită ca ANCA-asociată).

Clasificare imunologică (bazată pe prezența ANCA):

- ANCA pozitiv;
 - ANCA negativ.
- 1) GNRP cu Ac anti-MBG (10-40% bolnavi sunt și ANCA-pozitivi):
 - sindromul Goodpasture (afectare pulmonară + afectare renală);
 - boala cu Ac anti-MBG (afectare renală).

2) GNRP cu complexe imune (în 25% cazuri ANCA-pozitivi):

- GN postinfecțioasă;
- colagenoze, vasculite;
- LES;
- purpura Henöch-Schonlein;
- nefropatia cu IgA;
- crioglobulinemia mixtă;
- GN membranoproliferativă.

3) GNRP pauci-imune:

- granulomatoza Wegener (90% ANCA-pozitivi);
- poliangeita microscopică (peste 80% ANCA-pozitivi);
- sindromul Churg-Strauss.

4. Patogenie

În patogenia GNRP implicate imunitatea umorală și celulară, susceptibilitatea genetică. Factorii mediatorii ai inflamației declanșează lezarea membranei glomerulare cu proliferare extracapilară și formare de semilune în majoritatea glomerulilor - element patognomonic pentru GNRP.

Inițial are loc depozitarea sau formarea complexelor imune în peretele capilarelor glomerular, cu activarea moleculelor de adeziune intercelulară. Aceasta duce la apariția semilunelor, structuri alcătuite din câteva straturi de celule, situate pe partea internă a capsulei Bowman care obliterează spațiul urinar. Celulele semilunelor pot fi monocite/macrofage din sânge, celulele interstițiului renal, dar în special - celulele epitelului parietal al capsulei.

ANCA induc degranularea prematură și activarea neutrofililor cu eliberarea enzimelor litice și radicalilor liberi de oxigen. Ca rezultat are loc lezarea MB cu pătrunderea componentilor plasmatici în spațiul Bowman. Fibrinogenul pătruns se polimerizează în fibrină, care stimulează proliferarea extracapilară. Are loc influxul de macrofage, limfocite, cu eliberarea citokinelor proinflamatorii (IL1, TNF).

Au loc rupturi ale capsulei Bowman.

Proliferarea fibroblaștilor transformă semilunele celulare în fibrocelulare, apoi fibroase. Leziunea reversibilă astfel devine ireversibilă.

Proliferarea extracapilară masivă cu formarea de semilune obstruează spațiul urinar, comprimă glomerulul, reducând filtrarea glomerulară. Gradul de extensie a semilunelor și proporția de glomeruli afectați dictează volumul urinei primare.

5. Morfopatologie

Macroscopic

Rinichi măriți în volum, congestionați, cu hemoragii peteșiale pe suprafață.

Examen histologic

Microscopia optică

În ghemul capilar focare de necroză (glomerulonefrită necrotizantă). În spațiul urinar o proliferare celulară cu formare de semilune, alcătuite din mai multe straturi de celule, care comprimă ghemul capilar. Capsula Bowman poate fi discontinuă. Prezența semilunelor în > 60% din glomeruli. Prezența infiltratului inflamator interstițial (limfocite T, PMN, macrofage).

Imunofluorescența

Poate sugera diagnosticul:

- boli cu depozite lineare de complexe imune (GN cu Ac anti-MBG): sindromul Goodpasture, boala cu Ac anti-MBG (afectare renală);

- boli cu depozite granulare de complexe imune (nefropatii prin CIC): LES, GN IgA, purpura Henöch-Schonlein, endocardita infecțioasă, GN difuză postinfecțioasă, GN membranoproliferativă, GN crioglobulinemică.

- boli fără depozite de imunoglobuline (pauci-immune): angeite cu ANCA (poliangeita microscopică, sindromul Churg-Strauss, granulomatoza Wegener), GNRP idiopatică.

Microscopia electronică

Identifică tipurile de celule ce produc hipercelularitatea glomerulară și sursează patogenia bolii care a stat la baza evoluției spre GNRP.

6. Manifestări clinice

Edeme moderate tranzitorii, HTA moderată, manifestări cutanate (ulcerații, *livedo reticularis*, noduli eritematoși), manifestări pulmonare (hemoptizii, sinuzite, stenoză subglotică), mononevrite, manifestări musculoscheletale (artralgii, artrite, mialgii), manifestări digestive (dureri abdominale, hemoragii, pancreatită). Sindromul reno-pulmonar (GN + hemoptizie/infiltrate pulmonare) poate fi din leziunea prin Ac anti-MB (sindromul Goodpasture), dar și din vasculitele prin ANCA (granulomatoza Wegener, poliangeita microscopică, sindromul Churg-Strauss), din LES, crioglobulinemie sau din edem pulmonar.

În 90% cazuri debutul cu sindrom pseudogripal. Posibil un debut insidios, cu depistare ocazională a microhematuriei, proteinuriei.

7. Examen paraclinic

Explorări urinare

Oligoanurie la debut, ulterior anurie. Proteinurie neselectivă. Hematurie macroscopică, ulterior microscopică, cu hematii dismorfice. Ureea micșorată, natriuria redusă. Sediment urinar "bogat" - cilindri eritrocitari, granuloși, leucocitari.

Explorări sanguine

Anemie, leucocitoză, trombocitoză. Creatinina, ureea, acidul uric majorați.

Hiperpotasiemie, acidoză metabolică. Albumine scăzute, *gama*-globuline majorate. Crioglobuline eventual prezente. PCR (corelează cu gravitatea bolii).

Prin teste serologice specifice poate fi identificat tipul GNRP, în funcție de tipul Ac depistați în ser.

Puncția bioptică renală

Rol decisiv în stabilirea diagnosticului. Indicată în orice sindrom nefritic acut ce nu regresează după 48 ore de tratament adecvat. La PBR se depistează semilune în peste 60% glomeruli.

8. Diagnostic diferențial

Microangiopatii trombotice (sindromul hemolitic uremic, purpura trombotică trombocitopenică, IRA *postpartum*, sclerodermia sistemică).

Nefrita tubulointerstițială acută de hipersensibilizare (reacție la sulfanilamide, peniciline, cefalosporine, fluorochinolone, rifampicină, AINS, tiazide, diuretice de ansă) reversibilă după anularea medicamentului respectiv.

Embolii renale cu colesterol.

IRC (rinichii de dimensiuni mici).

9. Evoluție

În majoritatea cazurilor evoluția nefavorabilă, spre IRC. Factori ai severității sunt afectarea > 80% din glomeruli, depozite imune liniare, implicarea interstițiului, debut cu oligurie. La 1 an de la debut 60% din bolnavi au IRC. În cadrul vasculitelor (35%) prognosticul mai puțin sever (remisiuni mai mult sau mai puțin îndelungate). ANCA - markeri imunologici ai recidivelor.

Hemoragia pulmonară este cea mai frecventă cauză de deces. Odată începută terapia imunosupresivă, infecțiile sunt frecvente.

10. Tratament

La pacienții cu afecțiune severă tratamentul se începe până la obținerea rezultatelor biopsiei. Tratamentul empiric inițial constă din puls-terapie intravenoasă cu metilprednisolon (500-1000 mg/zi pentru trei zile) sau cu ciclofosamidă intravenos și considerarea plasmaferezei, în special, dacă pacientul are hemoptizii/hemoragie pulmonară sau boala cu anticorpi anti-MB.

Durata tratamentului după obținerea ameliorării clinice - 6-12 luni.

Hemodializă.

Transplantul renal recomandat predominant în GNRP pauci-imună; în GNRP cu Ac anti-MBG doar după dispariția Ac.

Subiectul XIX

GLOMERULONEFRITA MEMBRANOPROLIFERATIVĂ

1. Definiție

Proliferare mezangială difuză (a celulelor și a matricei mezangiale), îngroșarea neuniformă a peretelui capilarelor glomerulare și valori diminuate ale complementului seric.

Sinonime: GN mezangiocapilară, GN parietoproliferativă, glomerulonefrita lobulară, GN mixtă membranoasă și proliferativă.

2. Epidemiologie

GNMP tip 1 preponderent la femei, tipul 2 cu distribuție egală între sexe. Forma idiopatică afectează mai frecvent copiii și tinerii, forma secundară - adulții.

3. Etiologie

Idiopatică (10%).

Secundară (90%), mai des din boli autoimune sau infecții:

- colagenoze, vasculite (LES, purpura Henöch-Schonlein, crioglobulinemie);
- boli infecțioase: VHB, VHC, HIV, virusul Ebstein Bar, abcese viscerale; crioglobulinemia din HVC este cauza principală a GNMP;
- neoplazii (leucemia, limfoame, carcinoame);
- alte boli (lipodistrofia parțială, boala hemolitică, sarcoidoza, deficiențe congenitale de complement, consum de heroină).

4. Clasificare

Tipul I - cu depozite subendoteliale, uneori mezangiale (VHC, VHB).

Tipul II - cu depozite dense intramembranoase nodulare sau fusiforme ("boala depozitelor dense"). Este o leziune rară (sub 1% din numărul biopsiilor renale, 2-3 cazuri la 1 mln populație).

Tipul III este o variantă a tipului I - depozite subepiteliale și subendoteliale, cu depunerea unui material nou la suprafața lor, asemănător cu membrana bazală.

5. Patogenie

O caracteristică a tuturor formelor de GNMP reprezintă scăderea nivelului seric al complementului.

În tipul I, tipul III - depunerea complexelor imune circulante sau formate *in situ* cu activarea consecutivă a complementului pe calea clasică. Eliberarea de citokine și chemokine provoacă un aflux de celule inflamatoare ce duc la proliferare mezangială și endotelială.

În tipul II are loc activarea necontrolată a căii alterne a complementului. Apar autoanticorpi (IgG) anti-C3 convertază care protejează convertaza de degradare, ca rezultat are loc scindarea continuă a C3 și activarea căii alterne a complementului. Afinitatea C3c pentru membrana bazală glomerulară favorizează formarea depozitelor.

6. Tablou clinic

Afecțiunea poate evolua cu unul dintre 5 sindroame:

- proteinurie și hematurie asimptomatică (23-30%);
- sindrom nefrotic (30%);
- sindrom nefritic acut (10-20%);
- episoade recurente de hematurie masivă;
- azotemie.

Majoritatea pacienților prezintă HTA ușoară (foarte rar severă), edeme, rareori anasarca, paloare conjunctivală, modificări proliferative și degenerative ale retinei cu dereglări de vedere.

7. Examen paraclinic

Sedimentul urinar: proteine, eritrocite, cilindri hematici.

Analiza generală a sângelui: anemie normocromă normocitară.

Biochimia sângelui: crește nivelul creatininei serice, în sindromul nefrotic apare hipoalbuminemia, eventual hiperlipidemia.

Pentru depistarea cauzelor secundare: anticorpii antinucleari, markerii hepatici, electroforeza proteinelor serice și urinare, crioglobulinele. Dozarea crioglobulinelor dificil de efectuat (prelevare în condiții calde, laborator experimentat) cu rezultate deseori fals-negative. Un argument suplimentar în favoarea crioglobulinemiei la un pacient cu GN ar fi nivelul scăzut de C4 în asociere cu C3 ușor redus.

În GNMP tip I fracțiunile complementului C3, C4, C2, C1q au nivel scăzut. În tipul II C4, C2, C1q sunt în limitele normalului, iar C3 are nivel scăzut.

Imunofluorescența: depozite de complexe imune formate din Ig și/sau C3.

Microscopia electronică: interpoziția celulelor și a matricei mezangiale între MBG și celulele endoteliale, depozite localizate subepitelial, subendotelial sau mezangial în dependență de tipul afectării.

8. Evoluție

Aproximativ 50% cazurți ajung la insuficiență renală cronică în 10 ani. (Prognosticul în GNMP tip II este mai nefavorabil). Predictorii ai evoluției nefavorabile sunt HTA, funcția renală afectată la momentul prezentării, proteinuria de nivel nefrotic.

9. Tratament

Regim dietetic:

- restricții de sare (4-6 g/zi);
- restricții proteice - aportul de proteine să constituie necesitatea fiziologică zilnică (1g/kg) plus cantitatea de proteine pierdute urinar;
- alimente cu conținut scăzut de colesterol.

Tratament etiologic: antibiotice, antivirale.

Renoprotecția prin controlul riguros al TA și administrarea IECA.

Anticoagulante (reduc depunerea glomerulară de fibrină), dipiridamol/aspirină (inhibă leziunile induse de agregarea plachetară).

AINS, corticosteroizi, plasmafereza.

Scheme de tratament:

- proteinuria < 3,5 g/zi:
 - copii: corticoizi 1mg/kg/zi 3 luni;
 - adult: urmărire;
- proteinuria > 3,5 g/zi:
 - copii: corticoizi 40 mg/kg/zi 6-12 luni;
 - adult: aspirina 325 mg/zi, dipiridamol 350 mg/zi 6-12 luni.

N *Subiectul XX* **EFROPATIA CU** **IMUNOGLOBULINE A**

1. Definiție

Glomerulonefrită cronică, caracterizată morfologic prin depozite mezangiale de IgA asociate cu grade variate de proliferare mezangială și expansiune a matricei mezangiale, clinic prin hematurie macroscopică cu caracter recidivant sau hematurie microscopică și evoluție de obicei lentă spre IRC.

Sinonime: glomerulonefrita cu depozite mezangiale de IgA, boala Berger, GNiGA.

2. Epidemiologie

GNiGA este principala cauză de GN primară (25-30% dintre toate NG primare), incidența în unele țări atingând 1:1000 populație (Japonia). Predomină la bărbați (2:1), vârsta medie de debut este de 25-30 ani.

3. Patogenie

Presupus rolul unor defecte în integritatea mucoasei intestinale. Prin expunerea la antigeni (încă neidentificați) rezultă producția în limfocitele B a unor cantități exagerate de IgA modificate (anormal glicozilate, cu conținut redus de galactoză). Aceste IgA modificate sunt mai greu înlăturate de către sistemul reticuloendotelial (inclusiv prin reducerea afinității față de receptorul de pe celulele Kupffer), are loc formarea de auto-anticorpi contra IgA și depunerea în mezangiu de CIC, unde se activează cascada complementului și numeroase citokine, având ca rezultat proliferarea celulelor mezangiale și expansiunea matricei mezangiale.

Cauze secundare sunt bolile hepatice avansate, boala celiacă, dermatita herpetiformă și spondilita anchilopoietică. Agregarea familială confirmă semnificația mecanismelor genetice.

4. Morfopatologie

MO: hipercelularitate mezangială focală sau difuză cu expansiunea matricei mezangiale. Se pot asocia leziuni segmentare necrozante (rar), semilune epiteliale (rar), fibroză interstițială, atrofie tubulară, scleroză vasculară (în cazuri avansate).

IF este diagnostică. Depozite mezangiale de IgA și C3 (C1q și C4 absente, sugerând activarea complementului de către IgA pe calea alternă). Frecvente și depozitele de IgG și IgM, dar în cantități mici.

MO: depozite dense în celulele mezangiale.

5. Manifestări clinice

Episoade de macrohematurie în legătură cu infecții respiratorii/intestinale (50-60% din cazuri de GNIgA); proteinuria asociată este în cantitate mică. De obicei, cu rezolvarea completă a hematuriei, remisiuni îndelungate, prognostic favorabil.

Microhematurie persistentă (30-40% din cazuri de GNIgA), asimptomatică, descoperită întâmplător. Proteinuria asociată este variabilă. HTA este mai frecventă, cu timpul se instalează IRC și remisiunile sunt rare.

Sindrom nefritic acut (5%). Sindrom nefrotic (5%). HTA este frecventă (rareori cu evoluție malignă). Funcția renală de obicei normală la momentul diagnosticării. Circa 10-20% cazuri se prezintă cu IRC și sub 5% cu IRA (din NTA sau GNRP).

Evoluția considerată benignă, în special la cei fără HTA și fără proteinurie la prezentare, fără semne de scleroză glomerulară sau interstițială la biopsie. În 30% cazuri evoluează spre IRC terminală în 10-25 ani.

6. Manifestări paraclinice

IgA crescute (în 50-60% cazuri), IgG și IgM normale (cu excepția sindromului nefrotic), CIC crescute (în 60-70% cazuri), titrul ASLO normal, ANA negativi, crioglobulinle lipsă.

7. Diagnostic diferențial

Hepatopatii cronice, diverse neoplazii, boala Crohn, celiachia.

8. Tratament

Cei cu prognostic favorabil (proteinurie minimă, lipsa HTA, funcția renală păstrată): IECA, BRA (sau IECA + BRA) și acizi grași *omega-3* (ulei de pește).

Cazurile cu evoluție mai progresivă a bolii beneficiază de puls-terapie cu CS, tratament îndelungat cu CS și cu ciclofosamidă.

B *Subiectul XXI* **BOALA LEZIUNILOR** **GLOMERULARE MINIME**

1. Definiție

Glomerulopatie cu aspect normal în microscopia optică și în imunofluorescență, dar cu leziuni minore la microscopia electronică (disparația proceselor pediculate ale podocitelor), caracterizată clinic prin sindrom nefrotic pur, corticosensibil.

Sinonime: glomerulonefrita cu leziuni glomerulare minime, glomerulonefrita cu leziuni minime (GNLM), nefroza lipoidică.

2. Epidemiologie

Cea mai frecventă cauză de SN la copii - 85% cazuri (90% la copiii sub 10 ani și 50% la copiii peste 10 ani), în 15-25% cazuri stă la baza SN al adultului. Raportul băieți: fete = 2: 1, la adulți raportul sexelor egal.

3. Etiopatogenie

Glomerulonefrita cu leziuni minime este *primară* aproape în toate cazurile la copil și în majoritatea cazurilor la adult. Predispoziția genetică.

GNLM *secundară* este rară. Mai des din neoplazii (limfom Hodgkin, carcinom bronșic, carcinom pancreatic), medicamente (AINS), alergii.

Se sugerează alterarea funcției limfocitelor T, responsabile de eliberarea unui factor circulant de permeabilitate glomerulară (presupus o citokină - hemopexina), care determină leziuni ale epiteliului podocitar, ce neutralizează sarcina electrică cu creșterea permeabilității membranei de filtrare și apariția proteinuriei masive.

În GNLM cauzată de alergii la polen sau înțepături de albină intervin mecanismele imune de tip reagicnic.

4. Morfologie

În MO aspect normal, în IF lipsa depozitelor imune.

În ME dispariția (ce dă impresia de fuzionare) proceselor podocitare cu caracter difuz.

5. Tablou clinic

Manifestarea clinică de bază este sindromul nefrotic cu debut brutal, de obicei după infecții ale căilor respiratorii superioare sau imunizări.

Hematuria microscopică este frecventă la adulții cu GNLM și insuficiența renală acută la fel se poate instala.

6. Diagnostic

Sediment urinar sărac. Microhematurie (13-15% cazuri).

Proteinurie selectivă, masivă > 3,5 g/zi (> 10 g/zi).

Hipalbuminemie severă (< 20 g/l). Hipercolesterolemie.

Scăderea marcată a IgG și creșterea IgM. C3, C4, anticorpii anti-ADN, ANA, și crioglobulinele - nivele normale. CIC și ANCA - negative.

HTA (6-15%). Hipovolemie. Insuficiența renală rareori.

Spre deosebire de copii, biopsia renală este necesară la adulți pentru a diagnostică GNLM. Diagnosticul se stabilește în baza semnelor caracteristice histologice și excluderea modificărilor histologice caracteristice altor boli cu fuzionarea proceselor pediculate.

7. Diagnosticul diferențial

La adult include alte boli, care pot prezenta un debut acut al sindromului nefrotic (GSFS, în special varianta cu "leziuni de vârful", GNMe, amiloidoza renală și unele forme de nefrită lupică), bolile caracterizate prin combinarea SN cu insuficiența renală acută (nefropatia din HIV/SIDA, alte nefropatii secundare) și bolile cu dispariția proceselor pediculate la biopsia renală (GSFS, GN mezangială proliferativă idiopatică, nefropatia prin IgM și nefropatia prin Cq1).

8. Evoluție

Atât la copii, cât și la adulți, GNLM evoluează cu remisiuni și recăderi. Aproximativ 30% dintre pacienți au doar un singur episod al bolii. În majoritatea cazurilor prima recădere apare în până la 6 luni de la instalarea remisiunii.

Posibile complicații trombotice, infecțioase (pneumonii, peritonite primitive la copii) și osoase (osteoporoză). Insuficiența renală acută este rară, mai des la vârstnici cu nefropatii vasculare cronice și hipovolemie relativă, agravată de diuretice (IRA funcțională). Controlul proteinuriei rezolvă IRA.

Corticoterapia induce, în maximum 3 luni, remisiune completă la peste 90% dintre pacienți (SN corticosensibil). Aproximativ 10% dintre pacienții cu GNLM devin corticodependenți sau sunt corticorezistenți. HTA și IRC sunt rare în aceste condiții.

Răspunsul la tratamentul steroidian este un important factor de prognostic în GNLM. Steroidorezistența sugerează că GNLM nu este diagnosticul corect.

Supraviețuirea la 10 ani la copii (98%), adulți (90%), vârstnici (50%).

9. Tratament

Tratament etiologic

Tratament simptomatic al sindromului nefrotic și complicațiilor lui: malnutriție proteică, edeme, hiperlipidemie, hipercoagulabilitate, infecțiile, carențele de fier, calciu, vitamină D.

Tratament patogenetic

Prednisolon 60 mg zilnic sau peste o zi pentru 4 săptămâni, apoi 40 mg/m² încă 4 săptămâni. Dacă nu se obține remisia la adult tratamentul se va prelungi până la 4 luni.

Ciclofosfamida și ciclosporina se indica pacienților cu recăderi frecvente, corticorezistenți sau corticodependenți.

G *Subiectul XXII* LOMERULOSCLEROZA FOCALĂ ȘI SEGMENTALĂ

1. Definiție

Nefropatie glomerulară cu etiopatogenie neelucidată, manifestată clinic în majoritatea cazurilor prin SN, histopatologic prin scleroză glomerulară focală (afectează doar unii glomeruli) și segmentală (afectează doar unele anse capilare glomerulare) cu depozite hialine, terapeutic prin corticorezistență, iar evolutiv prin instalarea insuficienței renale.

Sinonime: hialinoza focală și segmentară, GN cu scleroza focală și segmentară a *flocculus*-ului, hialinoza neregulată a *flocculus*-ului.

2. Epidemiologie

GSFS este rară la copii (7-15%) și una din cele mai frecvente cauze de SN idiopatic la adulți (20-35% din toate cazurile, peste 50% cazuri la rasa neagră). Actualmente în SUA constituie cea mai frecventă glomerulopatie primară printre cauzele IRC terminale. Vârsta medie a debutului 20 ani cu raportul B: F = 2: 1.

3. Etiologie

GSFS ca sindrom idiopatic (glomeruloscleroza focală *primară*). Presupusă implicarea unei proteine nefrotoxice circulante (factor de permeabilitate glomerulară), confirmată prin incidența mare a recidivei GSFS pe rinichiul transplantat și prin inducerea SN la animalele de laborator la introducerea serului pacienților cu GSFS.

GSFS *secundară*, asociată cu: infecția HIV, nefropatia de reflux, o afecțiune glomerulară anterior suportată, o reacție idiosincrazică la AINS, cu obezitatea morbidă, cu toxice cunoscute (heroina) și medicamente (interferon, ciclosporina, pamidronat), cu tulburări genetice și, ocazional, boala ateroembolică.

4. Patogenie

În GSFS **primară** presupusă implicarea unei *proteine nefrotoxice circulante* (factor de permeabilitate glomerulară), care lezează celulele epiteliale viscerale (podocitele). Ipoteza confirmată prin: 1) incidența mare a recidivei GSFS pe riniichiul transplantat; 2) majorarea permeabilității glomerulare la introducerea serului de la pacienți cu GSFS (pe modelul glomerulilor izolați, precum și inducerea SN la animalele de laborator).

Factori genetici. Există forme ereditare de GSFS determinate de mutații genetice ale unor proteine podocitare ca nefrina, podocina, *alfa*-actinina-4. În unele forme de GSFS idiopatică s-a constatat lipsa altor proteine podocitare ("markeri podocitari") precum podocalixina, sinaptopodina, receptorul pentru C3b și proteina glomerulară epitelială GLEPP-1, explicate prin mutații genetice dobândite.

În GSFS **secundară** scleroza glomerulară rezultă dintr-un răspuns adaptiv la hipertrofia sau hiperfiltrarea glomerulară ori din fibrozarea unei leziuni preexistente (de exemplu, lupus, vasculită).

Leziunea podocitelor esențială în GSFS secundară, la fel ca și în GSFS primară.

Factori cauzali ai leziunii celulelor glomerulare: citokine circulante (ca TGF-*beta*), angiotensina II, infiltrarea cu macrofage și alți mediatori ai inflamației, efectul direct al hipertensiunii intraglomerulare. Efectul renoprotectiv al IECA parțial datorat protecției podocitelor de leziunea ulterioară.

Mecanismul leziunii podocitare în GSFS secundară este diferit de cel în GSFS primară. Celulele epiteliale viscerale nu se pot replica. În prezența răspunsului hipertrofic la pierderea de nefroni sau la lezarea directă a celulelor epiteliale, se postulează că imposibilitatea acestor celule de a se replica conduce la rarefierea podocitelor cu apariția unor zone focale de denudare a MBG. Ca rezultat, în aceste zone se pierde bariera de filtrare normală prin fantele de filtrare. Transportul crescut de micromolecule, ioni și apă în aceste zone provoacă și un flux crescut de albumine, iar macromoleculele mai mari (ca IgM, fibrinogenul și componentele complementului) nu pot traversa MB și formează depozite subendoteliale mari sub formă de granule hialine.

Pierderea nefronilor. Hipertensiunea intraglomerulară și hipertrofia în glomerulii restanți conduc la o creștere a filtrării per nefron pentru a menține RFG totală. În timp (ani) leziunea "hipertensivă" poate duce la GSFS. Proliferarea celulelor glomerulare, infiltrarea cu macrofage și acumularea progresivă a componentelor matricei extracelulare toate pot contribui la dezvoltarea leziunii sclerotice prin mecanisme incomplet înțelese (citokine ca TGF-*beta* responsabile cel puțin parțial).

Vasodilatația renală. Arii segmentale de glomeruloscleroză mai pot fi provocate de hipertensiunea intraglomerulară rezultantă din vasodilatația renală (în nefropatia diabetică, anemia drepanocitară, obezitate, disfuncția vegetativă familială, glicogenoza tip I). Mecanisme similare pot fi responsabile pentru cazurile rare de asociere a GSFS cu preeclampsia severă. Gravidele afectate au HTA severă și glomerulii

de dimensiuni mai mari, sugerând rolul factorilor hemodinamici (dispariția proteinuriei după naștere este o confirmare indirectă).

Obezitatea. GSFS descrisă la unii pacienți cu obezitate severă. Factorii hemodinamici pot fi patogenetic implicați: creșterea fluxului sanguin renal cu activarea sistemului RAA a fost demonstrată la persoanele obeze, la care scăderea ponderală a condus la diminuarea hiperfiltrării glomerulare. RFG majorată și dimensiunile mai mari ale nefronilor la pacienții obezi cu GSFS față de cei fără proteinurie confirmă rolul hipertensiunii intraglomerulare în geneza leziunilor sclerotice. Posibil rolul patogenetic al nivelului scăzut de adiponectină serică (hormon derivat din țesutul adipos). În obezitatea asociată cu sindrom metabolic pot interveni și alți factori, precum nefroangioscleroza hipertensivă sau toxicitatea glomerulară a lipiduriei, a hiperinsulinemiei sau a excesului de acizi grași liberi intracelulari. Persoanele obeze afectate tipic se prezintă cu proteinurie care poate atinge nivelul nefrotic dar, ca și în GSFS secundară de alte cauze, nu este tipic asociată cu SN manifest. Atât scăderea ponderală, cât și administrarea unui IECA reduc excreția proteinelor (cu 80-85%).

5. Morfopatologie

La MO în unii glomeruli, dar nu în toți (focală), segmente de colabare mezangială și scleroză (scleroză capilară neproliferativă cu distribuție focală și segmentală, depozite hialine în zonele subendoteliale ale anselor afectate, creșterea matricei mezangiale și aderențe floculo-capsulare). Afectarea preponderentă a nefronilor juxtamedulari (cauză de eroare la PBR) în faza inițială, scleroză glomerulară "nespecifică" în stadiul avansat.

Forme histologice de GSFS:

- forma cu leziuni hilare (în condițiile reducerii masei funcționale renale; manifestată prin proteinurie, HTA, alterarea funcției renale);
- forma cu leziuni ale vârfului (*tip lesions*): leziunile predominant la polul urinar (leziuni polare); manifestată prin SN corticosenzibil și prognostic favorabil;
- forme "celulare" (variantele cu proliferare mezangială focală și segmentală și varianta cu proliferare mezangială difuză); aspect similar GN proliferative focale; clinic manifestate prin SN corticorezistent cu prognostic rezervat;
- forme colabante: mezangiul apare retractat, glomerulul îngustat colabat (la distanță de capsula Bowman); manifestare prin SN cu proteinurie masivă, corticorezistent și progresare rapidă spre IRC.

Imunofluorescența. Depozite de IgM, IgG, C3 și fibrină subendotelial.

Microscopia electronică. Depozite subendoteliale, îngroșarea MB, degenerescența podocitelor, fuzionarea pedicelelor. Fuzionarea pedicelelor în GSFS idiopatică prezentă la toți lobulii glomerulului (inclusiv cei non-sclerotici), spre deosebire de scleroza glomerulară ce complică diverse alte condiții etiopatogenetice (fuzionarea pedicelelor doar în lobulii sclerozați).

6. Tablou clinic

Pacienții cu GSFS primară pot prezenta debut acut sau insidos al SN (edeme periferice, hipoalbumemie și proteinurie de grad nefrotic), iar unii au proteinurie de grad subnefrotic sau proteinurie de grad nefrotic fără manifestări clinice. Pacienții cu GSFS adeseori prezintă la debut HTA (în 50% cazuri), hematurie microscopică (40%) și insuficiență renală (30% cazuri).

Posibilități evolutive:

- remisiune spontană (5-8%);
- insuficiența renală rapid progresivă (10-15%);
- insuficiența renală lent progresivă (40-60%);
- proteinurie persistentă (20-30%).

7. Diagnostic și diagnostic diferențial

Momente importante:

- eroarea de prelevare;
- diferențierea dintre GSFS primară și cea secundară;
- identificarea GSFS asociate cu glomerulopatia colabantă.

Eroarea de prelevare poate duce la categorisirea pacientului cu GSFS ca având GNLM. Hematuria, HTA și alterarea funcției renale mai frecvente în GSFS, deși există o suprapunere importantă a acestor manifestări clinice. Steroidorezistența la un pacient considerat a avea GNLM trebuie să ridice suspiciunea de GSFS.

Diferențierea dintre GSFS primară și secundară

GSFS poate apărea ca răspuns secundar la pierderea de nefroni (în nefropatia de reflux) sau la o leziune glomerulară precedentă (inclusiv GNLM). Diferențierea dintre GSFS primară și secundară are conotații terapeutice importante. Prima poate răspunde la imunosupresie (corticosteroizi), în timp ce afectarea secundară se tratează prin reducerea presiunii intraglomerulare (IECA). Semnificația anamnelicului și vitezei de progresare a proteinuriei și a insuficienței renale (debut acut al SN în GSFS primară; progresarea lentă a proteinuriei și a insuficienței renale sunt caracteristice pentru leziunile secundare). Proteinuria în GSFS secundară adesea este non-nefrotică; chiar și în cazul când excreția proteinelor depășește 3-4 g/zi, hipoalbumemia și edemele sunt rare.

Glomerulopatia colabantă

GSFS colabantă este o variantă histologică care de obicei, dar nu obligator, este asociată cu infecția HIV. Două trăsături majore o disting de GSFS primară: tendința de colabare și scleroză a întregului capilar glomerular și nu doar de leziune segmentală; și adesea leziune tubulară severă cu formarea de microhisturi proliferative și degenerare tubulară. Acești pacienți adesea au insuficiență renală rapid progresivă și tratament optim nu există.

8. Tratament

Remisiunile spontane sunt rare și majoritatea absolută a pacienților vor necesita un tratament. Tratamentul imunosupresiv este indicat la majoritatea pacienților cu GSFS primară dar nu și în GSFS secundară.

Pacienții cu proteinurie non-nefrotică: IECA sau BRA sau ambele (IECA+BRA), (mecanisme: scăderea presiunii intraglomerulare prin diminuarea tonusului arteriolei glomerulare eferente, inhibarea producției matricei extracelulare).

Pacienții cu SN persistent. Prednisolon (zilnic sau peste o zi) pentru 4 luni. În cazurile corticorezistente micofenolatul mofetil sau ciclosporină (eficientă în 70% astfel de cazuri, dar cu o rată a recidivelor de 40% la întreruperea medicației).

9. Prognostic

Factori de prognostic negativ: sexul masculin, severitatea proteinuriei, afectarea tubulară, insuficiența renală inițială.

G *Subiectul XXIII* LOMERULONEFRITA MEMBRANOASĂ

1. Definiție

GNMe se caracterizează clinic prin sindrom nefrotic impur sau proteinurie izolată, leziuni caracteristice la biopsia renală, remisiuni spontane și răspuns variabil la corticosteroizi.

Sinonime: GN epimembranoasă, GN extramembranoasă, nefropatia membranoasei.

2. Epidemiologie

Cea mai frecventă cauză de SN la adultul nondiabetic (15-35%).
Raportul B: F = 2: 1, incidența maximă la vârsta 40-50 ani.

3. Etiologie

Primitivă (idiopatică) - 70-80% cazuri.

Secundară:

- infecții bacteriene și parazitare (VHB, VHC, sifilis, endocardită, malarie);
- medicamente (săruri de aur, penicilamina, captopril, diclofenac, litiu);
- boli autoimune (LES, sclerodermie, sindromul Sjögren, spondilita anchilozantă, boala mixtă a țesutului conjunctiv, boala Hashimoto, boala Graves);
- neoplasme (de obicei tumora deja diagnosticată sau clinic aparentă la momentul descoperirii proteinuriei); GNMe este paraneoplazică la 7-15% dintre pacienții > 60 ani.

4. Patogenie

Formarea complexelor imune *in situ*, activarea locală a complementului cu activarea consecutivă a enzimelor oxidoreductoare ce contribuie la lezarea podocitelor și creșterea permeabilității MB. Podocitele lezate generează factori de creștere fibroblastici, care amplifică leziunile celulare și glomeruloscleroza.

5. Tablou clinic

Manifestarea clinică de bază este sindromul nefrotic impur sau o proteinurie izolată, persistentă, moderat sau puțin selectivă.

Pacienții prezintă edeme, uneori anasarca.

Ascita, epanșamentele pleurale, pericardice nu sunt caracteristice, apar doar în sindrom nefrotic sever.

HTA și uremia mai frecvent apar în fazele tardive ale afecțiunii.

6. Diagnostic

Sedimentul urinar: proteine, hematii, cilindri hematici sau grăsoși.

Teste sanguine: hipoproteinemie, hipoalbuminemie, modificarea repartiției globulinelor, hiperlipidemie, hipocalciemie, creșterea nivelului VSH; poate crește nivelul ureei și creatininei serice.

Teste pentru stabilirea agentului cauzal: anticorpi anti-ADN, crioglobuline, markerii hepatici, HIV, eozinofilie, ASLO *etc.*

În GNMe primară fracțiile complementului în limite normale (consum mic și sinteza hepatică sporită), CIC negative (complexe *in situ*).

Examen ecografic.

Biopsia renală

Microscopie optică: glomerulii mari și fără lobulație, peretele capilar îngroșat, lumenul capilar îngustat, versantul epitelial al MBG modificat.

Imunofluorescență: depozite granulare de IgG dispuse întâmplător; prezent C5b-9 și alte fracții ale complementului.

Microscopie electronică. Patru stadii:

- stadiul 1; depozite subepiteliale mici, dense, dispuse întâmplător; pedicelele se șterg inițial deasupra depozitelor, ulterior de-a lungul întregii circumferințe a capilarului;

- stadiul 2; depozite numeroase, dispersate întâmplător și separate prin "spiculi";

- stadiul 3: proiecțiile fuzionează deasupra depozitelor, încorporând astfel depozitele într-o MBG îngroșată;

- stadiul 4; depozitele dispar, lasând loc MBG îngroșate și neregulate.

7. Prognostic

În GNMe *idiopatică* remisiunea spontană completă a proteinuriei se observă în 30% cazuri, iar remisiunea parțială (proteinuria sub 2 g/zi) în 25-40% cazuri.

Dezvoltarea bolii renale terminale la pacienții netratați în 15% cazuri la cinci ani, în 35% la 10 ani și în 40% la 15 ani. Risc sporit de dezvoltare a bolii renale terminale: vârsta peste 50 ani, sexul masculin, proteinuria de grad nefrotic (în particular peste 8-10 g/zi), persistența îndelungată a proteinuriei, creatinina serică majorată la debut. Sexul feminin, vârsta de copil și de tânăr adult, proteinuria neatingând gradul nefrotic, debutul cu funcție renală normală, absența sclerozei glomerulare (segmentale) și leziunilor tubulointerstițiale la biopsia renală se asociază cu o evoluție relativ benignă.

În GNMe este sporit riscul de tromboză de venă renală cu asocierea TEAP, dar profilaxia prin anticoagulante rămâne controversată.

8. Tratament

Tratament nespecific

Regim dietetic: restricții de sare (6 g/zi), aport de kaliu (în hipokaliemia cauzată de diuretice), evitarea proteinelor în exces (1-1,3 g/kg) este puțin eficientă, reducerea aportului de lipide.

În GNMe secundară stoparea medicamentului incriminat sau tratamentul eficient al bolii cauzale (antiviral, antitumoral) de obicei ameliorază SN.

Antiproteinuric: AINS, IECA sau BRA. Hipolipemiant (statine).

Diuretice de ansă.

Albumina ineficientă (cantitatea infuzată este pierdută urinar).

Tratamentul complicațiilor - hipercoagulabilitate, infecții, carențe de Fe, Ca, vitamină D. Anticoagulante: episod tromboembolic suportat (inițial heparină, urmată de anticoagularea orală), pacienții cu proteinurie masivă (peste 10 g/zi) sau albumina serică sub 20 g/l.

Tratament specific

Corticosteroizii lipsiți de eficacitate în monoterapie, se vor asocia cu citostatice.

Imunosupresive. Indicații: evoluția progresivă, nivelul creatininei serice crescut, sindrom nefrotic simptomatic sever, sindrom nefrotic persistent, tromboembolism, excreție crescută de IgG asociată cu excreție crescută a produselor de activare a complementului, modificări tubulointerstițiale sau scleroză focală.

SINDROMUL GOODPASTURE

Subiectul XXIV

1. Definiții

Sindromul Goodpasture - afecțiune autoimună rară, cu manifestări renale și pulmonare, caracterizată prin triada: glomerulonefrită, hemoptizie/hemoragie pulmonară, anticorpi anti-MBG.

Sindromul Goodpasture una din cauzele sindromului renopulmonar (afectare concomitentă renală și pulmonară), observată și în alte vasculite (granulomatoza Wegener, poliangeita microscopică), în afecțiuni tumorale.

Boala cu Ac anti-MBG definește cazurile cu afecțiunea limitată la nivel renal.

2. Epidemiologie

Patologie rară cu incidența anuală 1 caz la 1-2 *mln* populație. Raportul B: F este de 6: 1. Incidență maximă la 20-30 ani la bărbați (afectare renopulmonară) și la 50-70 ani la femei (tipic afectare renală izolată).

3. Etiologie

Nu este elucidată complet. Predispoziția genetică și factorii exogeni induc formarea Ac anti-MBG din clasa IgG. Susceptibilitatea la boală se asociază cu HLA DR2, DR4, DR15, B8. Prezența HLA DR7, DR1 are efect protector. Factori exogeni: fumul de țigară, hidrocarburile, infecțiile virale (gripa A2).

4. Patogenie

Antigenul-tintă este domeniul NC₁ al subunității α₃ de colagen tip IV, exprimat preferențial pe MB glomerulară și MB alveolară. *Trigger*-ul pentru pierderea autotoleranței față de acest antigen nu a fost bine definit.

Ac anti-MBG traversează endoteliul fenestrat al glomerulilor, se fixează de MBG, inducând leziunile renale prin reacții de hipersensibilitate de tip II. Formarea complexelor Ag-Ac duce la activarea complementului, infiltrarea cu PMN și monocite. Fibrinogenul pătruns prin MBG lezată în spațiul Bowman este polimerizat în fibrină cu formarea crescentelor semilunare. Rezultă leziuni morfologice de tip glomerulonefrită necrotizantă și proliferativă extracapilară (cu semilune) difuză (în majoritatea sau în toți glomerulii) - GNRP

La nivel pulmonar epitopul este mai puțin accesibil anticorpilor, injuriile ce acționează la nivelul MB alveolare (fum de țigară, infecții, hidrocarburi) pot expune antigenele interacțiunii cu autoanticorpii circulanți, rezultând ruptura pereților capilarelor pulmonare.

5. Tablou clinic

Simptome de debut de tip vasculitic: fatigabilitate, artralгии, pierdere ponderală, febră, paloare, grețuri, vomă, dureri abdominale, *rush* cutanat.

Manifestări pulmonare: hemoptizie până la hemoragie pulmonară masivă cu insuficiență respiratorie (hemoptizia precede boala renală cu 8-12 luni), tuse, dispnee, tahipnee, raluri sonore, cianoză.

Manifestări renale: edeme, hematurie, proteinurie, oligoanurie, manifestările insuficienței renale.

6. Diagnostic

Analiza de urină: hematurie microscopică (90%), proteinurie subnefrotică, cilindri hematici.

Hemograma: anemie microcitară hipocromă hiposideremică sau normocromă, leucocitoză, VSH majorat.

Analize serologice. ELISA. RIA. Imunofluorescența directă. Ac anti-MBG (90% dintre bolnavi).

La 30% dintre pacienții cu boala anti-MBG se depistează și ANCA (pANCA). De obicei, prezintă și vasculite și la nivelul altor organe în afară de rinichi și plămâni. Evoluția este inițial similară afecțiunii prin Ac anti-MB, iar ulterior, ca și alte vasculite asociate de ANCA, boala tinde să recidiveze.

Explorări imagistice. Radiografia pulmonară: opacități anormale bilaterale hilare, infiltrate interstițiale bazale. TC toracică.

Teste funcționale respiratorii: modificări restrictive. Puls-oximetria - hipoxemie. PBR (standardul de aur). Glomerulonefrită proliferativă difuză cu necroză focală, crescențe semilunare în > 50% din glomeruli. IF: depozite liniare de IgG de-a lungul MBG, depozite de C3.

Biopsia pulmonară: hemoragie pulmonară, rupturi de septuri alveolare, macrofage cu hemosiderină, depuneri lineare de IgG de-a lungul MB alveolare.

7. Diagnostic diferențial

GN acute și cronice, pneumonia, eozinofilia pulmonară, insuficiența respiratorie, LES, granulomatoza Wegener, crioglobulinemia mixtă, sindromul Henoch-Shonlein, hemosideroza, boala mixtă a țesutului conjunctiv, boala legionarilor.

8. Complicații

Hemoragie pulmonară. GNRP. Insuficiență renală. Pneumonie cu *Pneumocystis jiroveci*.

9. Tratament

1. Înlăturarea anticorpilor patogeni - plasmafereză.
2. Prevenirea formării noilor anticorpi. Tratament imunosupresiv. Corticosteroizi. Ciclofosamidă (recidivele sunt rare, astfel că ciclofosfamida se stopează după 6 luni). Anticorpi monoclonali (Rituximab). Tratamentul sub monitorizarea titrelor Ac anti-MBG.
3. Transplant renal (condiții: remisiune clinică ultimile 6 luni, titrul Ac anti-MBG negativ).
4. Tratamentul complicațiilor. Hemodializă. Antibioticoterapie.

10. Prognostic

Nediagnosticat în stadiul precoce, SG are evoluție progresivă cu potențial letal prin hemoragii pulmonare, GNRP și insuficiență renală. Plasmafereza și terapia imunosupresivă au permis supraviețuirea la 5 ani a 80% dintre pacienți (30% necesită dializă).

NEFROPATIA DIABETICĂ

Subiectul XXV

1. Generalități

Rinichiul diabetic.

Tipuri de leziuni renale în DZ:

- specifice (nefropatia diabetică);

- nespecifice (pielonefrita, nefroangioscleroza, necroza papilară).

Nefroangioscleroza (arterioscleroza renală) - hialinizarea intimei și mediei arterelor renale (observată și la non-diabetici, dar mult mai frecventă și mai severă la diabetici).

2. Afectarea renală infecțioasă în diabetul zaharat

Incidența sporită a infecțiilor tractului urinar. Factori favorizanți: angiopatia, neuropatia (vezica diabetică, stază urinară), glucozuria, disfuncții leucocitare.

Bacteriuria asimptomatică. Mai frecventă la femei, în 50% cazuri infecția localizată la nivelul tractului urinar superior; netratată se poate complica cu abces, sepsis, necroză papilară.

Infecția urinară joasă. Este frecventă, determinată în special de *Candida*, *Trichomonas*, *Chlamydia*. Risc crescut de cistită emfizematoasă.

Pielonefritele. Pielonefrita *acută* eventual cu un tablou clinic șters, singura manifestare fiind o decompensare acută a DZ. Complicații: sepsis, abces, IRA, necroză papilară, pielonefrita emfizematoasă. Pielonefrita *cronică* nu are particularități clinico-biologice la diabetici.

Abcesele intrarenale și perirenale - complicații ale ITU la diabetici; necesită diagnostic precoce și tratament prompt (uneori nefrectomia rinichiului afectat).

Necroza papilară (NP)

Necroza coagulativă a papilelor și piramidelor renale. Apare în anumite circumstanțe care favorizează ischemia (infecție, vasculite sistemice, analgezice, AINS, obstrucții ale tractului urinar). Evoluția clinică funcție de numărul papilelor implicate, prezența afectării bilaterale, gradul atingerii vasculare.

DZ la originea a 50% dintre cazurile de NP (mai frecvent la femei). Incidența sporită datorată ischemiei secundare arteriosclerozei și infecțiilor. Afectarea bilaterală în 60-80% din cazuri; se pot afecta câteva papile sau chiar toate. Papila necrozată se poate elimina pe căile excretorii cu posibile obstrucții ale ureterului, joncțiunii ureterovezicale.

Forma acută (tabloul clinic de sepsis și IRA cu sfârșit letal), forma asimptomatică (episoade de pielonefrită, colici renale), forma simptomatică (debut cu febră, frisoane, durere abdominală, hematurie). Pentru diagnosticare necesară USG (depistează leziuni specifice: calice "mâncat de molii", imagini "în inel", "pensă de crab").

Interzisă folosirea analgezicelor sau altor preparate nefrot toxice la un pacient cu suspjecție la NP. Antibioticoterapia cât mai precoce. În cazuri grave tratament urologic.

3. Nefropatia diabetică (glomeruloscleroza diabetică)

Definiție: leziune renală specifică, reprezentând o complicație majoră a DZ, substratul histologic caracteristic fiind glomeruloscleroza diabetică.

Epidemiologie. ND prima cauză de BCR terminală în țările occidentale, constituind 30-40% dintre cazurile incluse în programele de hemodializă (20-30% dintre aceștea au DZ 1 și 70-80% DZ 2). După 10-15 ani de la debutul DZ 20-50% dintre pacienți prezintă complicații renale. Riscul de a face ND pe parcursul vieții aproximativ egal în DZ 1 și în DZ 2.

Patogenia ND complexă: factorii genetici, hemodinamici (HTA), metabolici (hiperglicemia), hormonal.

1) Predispoziția genetică. Haplotipul HLA A2 risc sporit de microalbuminurie, haplotipurile HLA DR3 și HLA DR4 întâlnite mai rar la pacienții cu ND. Gena enzimei de conversie a angiotensinei (ECA): genotipul DD asociat cu o activitate plasmatică crescută a ECA, cu progresie mai rapidă a ND. Gena apo-E, gena transportorului de glucoză GLUT-1.

2) Modificări hemodinamice locale și sistemice.

HTA sistemică cronică induce arterioscleroză și scleroză glomerulară (ca urmare a creșterii presiunii intraglomerulare).

Hipertensiunea glomerulară, manifestată prin creșterea RFG la debutul ND. Factori ce conduc la apariția hipertensiunii glomerulare: vasoconstricția arteriolei eferente (angiotensina, PG vasoconstrictoare), vasodilatația arteriolei aferente (hiperglicemia, produșii de glicozilare, factorul atrial natriuretic, NO, glucagonul).

Excesul de glucoză filtrată reabsorbit la nivelul tubului proximal prin sistemul de cotransport sodiu-glucoză. Acumularea de sodiu și apă crește volemia și excită receptorii atriali cu secreția peptidului natriuretic. Acesta provoacă vasodilatarea arteriolei aferente, creșterea presiunii intraglomerulare și RFG. Hipertensiunea glomerulară susținută provoacă îngroșarea MBG, creșterea producerii de matrice mezangială (colagen, fibronectină), agregarea plachetară, activarea inflamației, rupturi și necroze glomerulo-capsulare cu dereglarea funcției de barieră.

IECA scad presiunea intraglomerulară cu efect nefroprotector chiar și la pacienții normotensivi.

3) Hiperglicemia principalul determinant al riscului de dezvoltare a ND; lezarea glomerulară prin:

- expansiunea volumului de lichid extracelular, dilatarea arteriolei aferente și creșterea RFG;
- vasodilatație și creșterea permeabilității în microcirculație;
- calea polioliilor (eliberarea de glucoză printr-o reacție mediată enzimatic independentă de insulină, cu acumularea de polioli și scăderea nivelelor tisulare de componenți celulari vitali în țesuturile-țintă, inclusiv în glomeruli);
- glicozilarea neenzimatică a proteinelor cu formarea de produși finali de glicozilare avansată (AGE).

Hiperglicemia determină creșterea:

- permeabilității selective a endoteliului capilar glomerular;
- activității protein-kinazelor mitogene, factorului de creștere vasculo-endotelial (VEGF);
- eliberării PG E₂, citokinelor proinflamatorii;
- expresiei peptidului chemotactant pentru monocite (MCP1) la nivelul celulelor mezangiale;
- expresiei factorilor de creștere tisulari (TGF-*beta*) la nivelul celulelor mezangiale;
- producției de A II (efecte vasoconstrictoare, proinflamatorii, mitogene).

Anatomie patologică

Macroscopic. Talia rinichilor normală sau crescută, spre deosebire de rinichii din alte forme de IRC (cu excepția amiloidozei renale și bolii renale polichistice).

Microscopie optică. Glomeruloscleroză nodulară (sindrom Kimmelstiel-Wilson) patognomonică pentru ND (în 20% cazuri de ND; originea nodulilor sunt focarele de mezangioliză).

Glomeruloscleroză difuză (în toate cazurile de ND).

Necroză papilară (ND este cauza NP în 50% cazuri).

Vascularizația renală prezintă arterioscleroză.

Hialinoza arteriolelor aferente și eferente.

Schimbări degenerative: atrofie tubulară și fibroză interstițială.

Microscopie electronică. Îngroșarea MBG, expansiunea matricei mezangiale cu scăderea numărului de celule mezangiale. Vacuolizarea citoplasmei celulelor endoteliale.

Tabloul clinic.

Albuminuria - cel mai precoce și mai sensibil semn al ND, la fel și un factor predictiv pentru instalarea BCR și pentru afectarea cardiovasculară.

Clasificarea albuminuriei:

- 1) albuminurie normală (EUA < 30 mg/24 ore);
- 2) microalbuminurie: (EUA 30-300 mg/24 ore);

3) macroalbuminurie (EUA > 300 mg/24 ore).

În DZ 1 microalbuminuria se instalează peste 5-15 ani de la stabilirea diagnosticului. Microalbuminuria necesar de confirmat prin 3 determinări pozitive într-o perioadă de 6 luni.

Pe măsura progresării ND, EUA depășește 300 mg/24 ore (macroalbuminurie), în stadiile avansate poate atinge valori nefrotice. Odată macroalbuminuria constituită, funcția renală degradează progresiv și ireversibil. HTA și aportul proteic sporit agravează procesul. După apariția macroalbuminuriei controlul glicemiei nu mai influențează evoluția bolii.

HTA. În momentul diagnosticării ND 70-80% dintre pacienți sunt deja hipertensivi. TA este în strânsă corelație cu EUA. Controlul adecvat al TA îmbunătățește prognosticul bolii.

Funcția renală. Standardul de aur în aprecierea funcției renale la diabetici este *clearance*-ul inulinei. Se folosește și *clearance*-ul creatininei. La bolnavii cu ND în lipsa tratamentului antihipertensiv RFG scade cu 10 ml/min anual.

Sumarul de urină. Proteinurie, hematurie, cilindriurie; glucozuria moderată sau absentă.

Screening-ul ND:

- cercetarea microalbuminuriei la momentul diagnosticării DZ 2;
- depistarea microalbuminuriei după 5 ani de la diagnosticarea DZ 1;
- cercetarea microalbuminuriei 1 dată/an la pacienți normoalbuminurici;
- cercetare fiecare 3-6 luni dacă a fost depistată microalbuminuria.

Diagnosticul pozitiv

Necesară diagnosticarea precoce a ND la pacienții asimptomatici, cât și depistarea altor complicații micro- și macrovasculare ale DZ.

Investigații:

- 1) albuminuria, proteinuria;
- 2) creatininemia, *clearance*-ul cretininei, *clearance*-ul inulinei;
- 3) TA sistemică;
- 4) urocultura, sedimentul urinar;
- 5) examenul fundului de ochi;
- 6) ECG, EcoCG;
- 7) PBR (după indicații).

Indicații pentru biopsia renală:

- sediment urinar nefritic (eritrocite dismorfice, cilindri eritrocitari);
- creștere rapidă a proteinuriei (câteva săptămâni);
- proteinurie > 5 g/24 ore;
- albuminurie fără retinopatie la pacienți cu DZ 2;
- scăderea rapid progresivă a funcției renale;
- scăderea funcției renale în absența proteinuriei;
- prezența semnelor ce sugerează un alt tip de afectare renală, istoric familial de boli renale non-diabetice.

Evoluție. Prognostic.

Stadiul I (modificări funcționale precoce): hiperfiltrare, nefromegalie, glucozurie, poliurie, microalbuminurie.

Stadiul II (modificări structurale precoce): albuminurie sub 30 mg/24 ore (în limite normale), RFG normală sau crescută, modificări structurale renale (îngroșarea MBG, proliferare mezangială).

Stadiul III (nefropatie incipientă): RFG scade, microalbuminurie, HTA.

Stadiul IV (nefropatie clinic manifestă, schimbări ireversibile): proteinurie permanentă, macroalbuminurie, HTA, retinopatie, neuropatie, scăderea progresivă a RFG.

Stadiul V (BCR terminală).

Perioada de la diagnosticarea DZ până la ND clinic manifestă este variabilă, în medie 15-17 ani. Evoluția către ultimul stadiu durează de obicei 5-7 ani.

Factori de risc pentru progresia ND: HTA, control glicemic insuficient, fumatul, dislipidemie, consum excesiv de proteine, antecedente familiale de HTA/ND, medicamente nefrotoxice (AINS, antibiotice, substanțe de contrast), retinopatia diabetică, durata DZ, proteinuria.

Tratament

- controlul optim al glicemiei (HbA1c-țintă < 7%): insulină, hipoglicemiante orale;

- controlul TA (<135/85 mm Hg): IECA, BRA, β -blocante cardioselective, diuretice de ansă;

- restricție de proteine (< 0,8 g/kg/zi, 10% din aportul caloric), restricție de sare (< 6 g/zi);

- tratamentul dislipidemiei (regim dietetic, hipolipemiante);

- tratament de substituție a funcțiilor renale (hemodializa când RFG este 10-15 ml/min, transplant renal, transplant pancreatic și renal).

A MILOIDOZA RENALĂ

Subiectul XXVI

1. Generalități

Amiloidoza definește depozitarea extracelulară locală (*amiloidoza localizată*) sau generalizată (*amiloidoza sistemică*) a fibrilelor insolubile de *amiloid* (proteină cu proprietăți structurale și tinctoriale caracteristice), manifestată printr-o simptomatologie polimorfă, în funcție de localizarea și cantitatea de amiloid depozitat.

Compoziția chimică a depozitelor fibrilare (se cunosc peste de 20 proteine precursorare de fibrile insolubile) corespunde *pattern*-urilor clinice de amiloidoză denumite primar, secundar, ereditar și asociat dializei. Toate tipurile de amiloid constau dintr-un component major - proteina fibrilară ce determină tipul amiloidului (90%) și componente minore (glucozaminoglicani, compuși anorganici). Proteina AL se observă în amiloidoza *primară* (în gamapatiile monoclonale benigne sau maligne) și derivă din lanțurile ușoare ale imunoglobulinelor. Amiloidoza *secundară* (depozitele alcătuite din proteina amiloidotică AA) apare în cursul proceselor cronice inflamatorii sau infecțioase, inclusiv febra mediteraneană. Amiloidoza *ereditară* este o afecțiune rarisimă și are mai multe forme (autozomal dominante), depozitele fibrilare conținând forme modificate de apoproteină AI, transtiretină (proteina transportatoare de tiroxină și de vitamină A₁), lizozim, fibrinogen alfa. În amiloidoza *asociată dializei cronice* fibrilele de amiloid sunt alcătuite din beta₂-microglobulină.

Depuneri localizate de amiloid se observă în afecțiuni ale sistemului nervos central (precursorul beta proteinei [în boala Alzheimer, sindromul Down, hemoragia cerebrală ereditară cu amiloidoză], proteine prionice [în boala Creutzfeldt-Jakob, boala Gerstmann-Sträussler-Scheinker, insomnia familială fatală], cistatin C [în hemoragia cerebrală ereditară cu amiloidoză], oculare (gelsolin în amiloidoza familială finlandeză, lactoferina în amiloidoza familială corneană, keratoepitelina în distrofia corneană familială), endocrine (calcitonina în carcinomul tiroidian medular, amilina în insulinom și în DZ tip II), cardiace (factorul natriuretic atrial în amiloidoza atrială izolată, medina în amiloidoza aortică), cutanate (keratina în amiloidoza cutanată) *etc.*

2. Epidemiologie

Deoarece bolile, care generează amiloidoza au o etiologie foarte variată și manifestări diverse, incidența amiloidozei este greu de evaluat, dar în general este mică. Formele familiale de boală debutează în copilărie sau la vârsta tânără. În cadrul altor forme de boală amiloidoza renală apare după vârsta de 40 ani cu ușoară predominanță la sexul masculin.

3. Etiopatogenie

Amiloidoza - dereglare a metabolismului protidic, când proteinele solubile precursore suferă o schimbare conformațională și sedimentează sub formă de fibrile insolubile. Acumularea extracelulară și extravasculară a fibrilelor în diverse organe alterează structura și compromit funcția organelor-țintă cu evoluție spre sfârșit letal.

În amiloidoza sistemică primară (AL) proteinele derivă din lanțurile ușoare de imunoglobuline normale (sau fragmente ale lor) Igκ sau Igλ, produse în exces de către o clonă patologică de limfocite B (patologie monoclonală) în cadrul mielomului multiplu, macroglobulinemiei Waldenström (respectiv afecțiunea malignă a plasmocitelor sau a celulelor limfoplasmacitice) sau în cadrul unei gamapatii monoclonale de semnificație nedefinită (*monoclonal gammopathy of undetermined significance* - MGUS), altfel denumite și gamapatii "benigne".

În amiloidoza secundară (amiloidoza reactivă, amiloidoza AA) depozitele proteice constituite dintr-o proteină normală a serului - componenta A a amiloidului, care este o proteină de fază acută sintetizată hepatic în răspuns la inflamație. Această proteină este componenta apoproteică a HDL, ale cărei funcții nu întru totul sunt cunoscute, în special de ce se comportă ca o proteină de fază acută. Amiloidoza AA se dezvoltă doar în stări inflamatorii îndelungate (de regulă peste 10 ani) la persoane susceptibile. Cauze mai frecvente sunt artritele cronice (artrita reumatoidă, artrita cronică juvenilă), infecțiile cronice (tuberculoza, boala bronșiectatică, osteomielita), unele neoplazii, febra mediteraneană familială.

4. Morfopatologie

Macroscopic

Rinichii măriți în volum, capsula se detașează ușor. Pe secțiune corticala cu nuanță gălbuie.

Microscopic

Localizarea amiloidului extracelulară, perivasculară. Colorația cu hematoxină-eozină depozitele de aspect amorf, hialin, roz. Colorația cu roșu de Congo - testul histochimic patognomonic pentru amiloidoză (în lumină polarizantă birefringență cu nuanță verde).

Se depistează: a) leziuni glomerulare (forma majoră de afectare a rinichiului în amiloidoză; sunt proporționale cu manifestările clinice, inițial în spațiul intercapilar la polul vascular al glomerulului, ulterior implică tot glomerulul); b) leziuni tubulare; apar în stadii avansate (poliurie, acidoză tubulară renală); c) leziuni arteriale.

4. Tablou clinic

În amiloidoză primară (AL) afectarea renală (sindromul nefrotic, insuficiența renală cronică) este de regulă motivul adresării. Se atestă frecvent atingerea cardiacă (cardiopatie restrictivă, aritmii), intestinală (sindrom de malabsorbție, dismotilitate intestinală), a limbii (macroglosie) și de sistem nervos (neuropatii periferice sau vegetative, cel mai adesea sindrom de tunel carpal). Evoluția progresivă este rapidă cu o supraviețuire de doar 1-2 ani de la momentul diagnosticării.

În amiloidoză secundară (AA) de asemenea afectarea renală (SN, insuficiența renală cronică) este motivul adresării în cele mai multe cazuri. Hepatomegalia și splenomegalia sunt de regulă prezente, iar implicarea cardiacă și intestinală sunt mai rare și mai puțin exprimate față de amiloidoză AL. Viteza progresării bolii depinde de afecțiunea cauzatoare, dar în general mai lentă față de amiloidoză AL și poate fi încetinită prin înlăturarea bolii cauzatoare.

În amiloidoză AL și în amiloidoză AA modificările histologice în rinichi preced cu mult manifestările clinicobiologice.

Pentru amiloidoză este caracteristică poliuria (depuneri de amiloid și la nivel tubulointerstițial). HTA în stadiile inițiale mai frecvent lipsă, apare tardiv.

Evoluția amiloidozei renale în câteva etape:

I. faza preclinică: analiza de urină și testele funcționale renale normale, depozite amiloidice incipiente la PBR.

II. stadiul proteinuric: proteinurie sub 3 g/24 ore, care se menține constantă ani de zile; funcția renală nealterată.

III. stadiul nefrotic: edemele eventual lipsă (datorită poliuriei), hipoproteinemie agravată de afectarea concomitentă a ficatului (sinteza proteică compensatorie scăzută) și intestinului (malabsorbție).

IV. stadiul uremic: tablou clinic complex, sindrom anemic, digestiv, cardiovascular, neuropsihic.

5. Examen paraclinic

Examenul de urină

Proteinurie inițial ușoară/moderată, cu creștere progresivă până la valori de 20-30 g/24 ore; proteinuria neselectivă cu un conținut sporit de globuline; eventual paraproteine (proteine Bence-Jones, lanțuri ușoare monoclonale).

Leucocituria poate fi prezentă, cu uroculturi sterile. Hematuria este excepție. Scăzută excreția glucozaminoglicanilor urinari, aspect considerat ca marker al amiloidozei renale.

Hemograma: anemie normocromă, normocitară. VSH și fibrinogenemia crescute.

Electroforeza proteinelor serice: hipoproteinemie cu hipoalbuminemie, hiper- α_2 -globulinemie și hiper γ -globulinemie; în SN vechi este hipo- γ -globulinemie.

Funcția renală inițial normală, ulterior scade, cu retenție azotată și uremie, hiperkaliemie.

Explorări imagistice:

Radiografie renală simplă. Nefromegalie bilaterală.

Ecografie. Rinichi măriți de volum cu ecodensitate crescută și neomogenă.

Scintigrafie renală. Arii de captare redusă a radiotrasorului în contrast cu dimensiunile radiologice mari ale rinichilor.

Puncția bioptică renală (precedată de biopsii mai puțin invazive: gingivală, rectală, de țesut adipos, de glande salivare).

6. Complicații

1. Tromboza de venă renală - complicație frecventă (amiloidoza renală principală cauză de apariție a trombozei de venă renală). Debut cu agravarea bruscă a proteinuriei și instalarea IRA. Folosirea irațională a diureticelor poate precipita apariția acestei complicații.

2. Infecții.

3. Hemoragii.

7. Diagnostic pozitiv

Anamneza ereditară agravată. Boli cronice ce induc apariția amiloidozei.

Proteinuria masivă, adesea revelatorie. Lipsa hematuriei. Frecvent afectare tubulară (urini diluate, acidoză tubulară).

SN persistent până la stadiul avansat al bolii. Lipsa HTA (adeseori hipotensiune) chiar și în IRC avansată.

Electroforeza proteinelor serice și urinare. Imunoelectroforeza proteinelor plasmatică. Imunoelectroforeza concentratelor de urină (depistarea paraproteinelor, lanțurilor ușoare de Ig).

Rinichii de dimensiuni normale/măriți.

Atingerile extrarenale: cardiopatie restrictivă (EcoCG caracteristică), hepatomegalie, splenomegalie, neuropatii, determinări digestive.

Puncția biopsie renală necesară pentru stabilirea diagnosticului pozitiv (se poate complica cu hemoragie din cauza fragilității vaselor sanguine afectate, reducerii

elasticității organului). Pot fi pozitive (80%) și biopstatele din rect, glande salivare, țesut adipos subcutanat.

8. Diagnostic diferențial

Glomerulonefrite primare și secundare (HTA, oligurie, lipsa amiloidului la PBR).

Nefropatia mielomatoasă (mielograma caracteristică, paraproteinurie cu proteina Bence-Jones).

9. Evoluție, prognostic

Evoluția amiloidozei de la diagnosticare la exitus este variabilă, în funcție de tipul amiloidozei, de momentul depistării și tratamentul patologiei de fond. Poate evolua mai multe decade până la insuficiență renală. Prognosticul în amiloidoză renală familială este mai favorabil decât în AA sau AL. Factori care agravează prognosticul: intervenții chirurgicale, corticoterapia, terapia anticoagulantă, radioterapia.

Decesul prin insuficiență renală, insuficiență cardiacă, hemoragii gastrointestinale, septicemii, insuficiență respiratorie.

10. Tratament

Principii de tratament:

- tratarea bolii de fond;
- reducerea nivelului circulant de proteină precursoră de amiloid;
- inhibarea formării amiloidului;
- tratament simptomatic.

1. Tratament specific:

Colchicină 1-2 mg/zi în tratament continuu. Determină regresia sau dispariția proteinuriei în 6-12 luni. Acționează prin reducerea sintezei precursorului solubil sau prin inhibarea formării fibrilelor insolubile. Odată cu apariția IR tratamentul cu colchicină devine ineficient. Nu se obține efect pozitiv în forma AL de amiloidoză.

Dimetilsulfoxidul acționează prin scindarea fibrilelor de amiloid în unități mai mici, care pot fi eliminate.

Inhibitorii TNF și IL-1 s-au dovedit a fi eficienți în controlul progresiei depozitelor la bolnavii cu artrite inflamatorii și febra mediteraneană.

Hemodializa. Rezultate inferioare rezultatelor la alte grupuri de pacienți.

Transplant renal. Dezvoltarea în timp a amiloidozei pe rinichiul greșit. Prognostic mai puțin favorabil comparativ cu pacienții cu BCRT de altă cauză.

2. Tratament simptomatic:

La etapa inițială necesar aportul proteic crescut. În edemele masive - diuretice de ansă în asociere cu spironolactona. Folosirea precaută a diureticelor (agravează deshidratarea și hipovolemia, cresc riscul trombozei de venă renală). Corticoterapia interzisă (acelerează formarea de amiloid).

În IRC reducerea aportului proteic și sodat. Echilibrarea hidroelectrolitică și acido-bazică, corecția anemiei, tratament antihipertensiv (IECA).

1. Generalități

LES - o afecțiune autoimună caracterizată clinic prin manifestări cutanate, articulare și viscerale polimorfe, cu evoluție ciclică, progresivă, întreținută de multiple anomalii imunologice (principala fiind anticorpul anti-ADN) pe un fundal genetic predispozant. Incidența 1: 10 000 populație, preponderent femeii (9: 1).

Afectarea renală (NL) este una dintre manifestările cele mai severe ale bolii cu implicații prognostice deosebite. În baza datelor biologice se apreciază o prevalență de 35-75% (biptic 100%). Apare la 1-10 ani de la debutul LES, însă în 15-30% este prezentă de la debut. NL predomină la femeii, însă la bărbați debutează mai precoce și are o evoluție mult mai severă.

2. Factori declanșatori

Factori genetici, endocrini, radiații UV, factori fizici, virusuri, medicamente.

3. Patogenie

LES - producția de auto-Ac cu formarea de CIC și complexe imune *in situ*.

Nefrita lupică - CIC persistă în circulație datorită proceselor de epurare deficitare, afinitate crescută a CIC pentru structurile renale:

- MBG electronegativă atrage componentele cationice (histone, Ac anti-ADN);
- ADN nativ are afinitate pentru colagenul MBG;
- celulele mezangiale au receptori pentru nucleozomi;
- celulele epiteliale exprimă proteina membranară asociată LES, care leagă Ac anti-ADN.

CIC și CI *in situ* lansează cascada inflamației (inclusiv cascada complementului, cascada coagulării și recrutarea leucocitelor). Se produc:

- a. leziuni tubulointerstițiale majore
 - edem + infiltrat inflamator (limfocite T, monocite, plasmocite);
- b. leziuni vasculare
 - depozite imune vasculare în media și intima arterelor mici și arteriolelor cu eliberare de factori procoagulanți și afectarea fibrinolizei.

4. Clasificare

Clasificarea OMS a nefritei lupice

Clasa I: rinichi normali la MO.

Clasa II: glomerulonefrită mezangială (10-30% cazuri):

IIA: cu depozite imune mezangiale;

IIB: cu hiperplazitate mezangială.

Clasa III: GN focală și segmentară (10-25% cazuri):

poate fi proliferativă (hiperplazitate mezangială și proliferare segmentară, cu depozite imune subendoteliale, infiltrat inflamator) sau necrotizantă (focare de necroză fibrinoidă și cariorexis).

Clasa IV: GN proliferativă difuză (20-60% cazuri):

leziuni similare clasei III, în peste 50% glomeruli, cu distribuție difuză. Pereții capilari sunt îngroșați, cu aspect de "anse de sârmă".

Clasa V: GN membranoasă (10-20% cazuri):

îngroșarea difuză și uniformă a pereților capilari, cu depozite subepiteliale, mezangiale și subendoteliale.

Clasa VI: scleroză glomerulară globală (în peste 90% din glomeruli):

Alte leziuni renale: nefrita interstițială, modificări vasculare.

5. Tablou clinic

Corelația între datele clinice și tipul afectării glomerulare/interstițiale (transformarea bolii dintr-o categorie morfologică în alta spontan sau sub tratament).

GN I - nu există semne clinice.

GN II (mezangială) - HTA, hematurie, proteinurie <1 g/zi, fără insuficiență renală.

GN III (proliferație focală și segmentară) - HTA, hematurie, proteinurie > 1 g/zi (SNr sau SN în 25% din cazuri), insuficiența renală funcție de numărul glomerulilor afectați. Supraviețuirea la 5 ani sub 80%.

GN IV (proliferație difuză) - proteinurie marcată, SN, hematurie (80-90% cazuri), HTA și insuficiență renală progresivă. Supraviețuirea la 5 ani sub 80%.

GN V (membranoasă) - SN, hematurie (50%), HTA, insuficiență renală.
GN VI (cu leziuni de scleroză avansată) - sediment urinar inactiv, IRC.

Leziunile care indică activitatea procesului patologic pot fi utile în aprecierea gradului de reversibilitate după tratament.

Scorurile de activitate și cronicitate ale leziunilor histologice din NL

Indici de activitate

Modificări glomerulare: 1. proliferare celulară; 2. necroză fibrinoidă, cariorexis; 3. semilune celulare; 4. trombi hialini glomerulari și aspect de ansă de sârmă (*wire loops*); 5. infiltrare leucocitară.

Anomalii tubulointerstițiale: infiltrare cu celule mononucleare.

Indici de cronicitate

Modificări glomerulare: 1. scleroză glomerulară; 2. semilune fibroase.

Modificări tubulointerstițiale: 1. fibroză interstițială; 2. atrofie tubulară.

6. Examen paraclinic

Analiza generală a sângelui: anemie cu sau fără caractere hemolitice, leucopenie, trombocitopenie, VSH crescut.

Analiza biochimică a sângelui: crește nivelul ureei și creatininei.

Examen de urină: proteinurie neselectivă, hematurie microscopică, cilindurie (hematici, granuloși), *clearance*-ul creatininei diminuat.

Teste imunologice: anticorpi anti-ADN nativ sau denaturat, ANCA, anticorpi anti-cardiolipină, anti-fosfolipidici; crioglobuline mixte, IgG și IgM, CIC crescute, hipocomplementemie (scad C3, C4, CH50 și C1q);

Anticorpii Anti-C1q sunt asociați cu afectarea renală în LES, nivelul crescut al acestor anticorpi corelează cu activitatea procesului renal.

Anomalii de coagulare (TTPA prelungit).

Evaluarea funcției renale.

Biopsie renală indicată în cazurile cu proteinurie și sediment urinar activ (indiferent de RFG diminuată) deoarece tipul histologic determină tratamentul.

7. Diagnostic

Diagnosticul LES (criteriile ARA)

1. Eritem malar
2. Lupus discoid
3. Fotosensibilitate
4. Ulcerații orale sau nazofaringiene
5. Artrită (fără deformări articulare)

6. Serozită (pleurită/pericardită)
 7. Afectare renală
 8. Afectare neurologică (convulsii, psihoze)
 9. Afectare hematologică (anemie hemolitică sau leucopenie, sau trombocitopenie)
 10. Tulburări imunologice (celule LE sau Ac anti-ADN nativ sau Ac anti-Sm sau reacții serologice fals pozitive pentru sifilis)
 11. Anticorpi antinucleari
- Diagnosticul nefropatiei lupice*
- examenul de urină;
 - biopsia renală.

8. Diagnostic diferențial

Glomerulonefrita cronică. GN proliferativă difuză. GNMe. GNRP. Poliarterita nodoasă. Granulomatoza Wegener.

9. Tratament

General. Fără soare, fără medicamente declanșatoare de LES, regim dietetic pentru menținerea funcției renale și HTA, repaos în puseu.

Medicamentos

Corticosteroizi și citostatice
puls-terapie i.v. metilprednisolon + ciclofosamidă,
apoi tratament de întreținere

1. prednison - clasele I, II, V;
2. prednison + ciclofosamidă - clasele III, IV, V
(prednison + micofenolat mofetil s-a dovedit la fel de eficient).

Anticoagulante și antiagregante.

Tratamentul factorilor agravanți (HTA, sindromul antifosfolipidic, anemia hemolitică).

10. Prognostic

Evoluția NL este dificil de apreciat datorită heterogenității clinice. Rata mortalității pacienților cu nefrită lupică este apreciată la 25% la 10 ani.

Indici de prognostic nefavorabil: debut timpuriu, bărbat, HTA, SN, creatininemie majorată, nefrită lupică difuză la biopsia renală.

I *Subiectul XXVIII* NFECȚIILE URINARE

1. Definiții

Inflamația infecțioasă a căilor urinare (simptomatică sau asimptomatică), cât și colonizarea microbiană infecțioasă asimptomatică. Cel mai des cauzate de flora microbiană fecală.

2. Epidemiologie

ITU foarte frecvente în comunitate și în condiții de spital (nosocomiale). Raportul B: F = 1: 2. Circa 10% dintre femeile adulte fac cel puțin o ITU anual. Predomină copiii sub 2 ani, trimestrul II de sarcină și postpartum, vârstnicii.

3. Patogenie

Barierile fiziologice pentru infecția urinară: papilele caliceale (se opun refluxului intrarenal), joncțiunea ureterovezicală, lavajul căilor urinare, epiteliul urinar.

Factorii predispozanți pentru ITU. Anomalii anatomice (reflux vezicouretral, stricturi ureterale, anomalii renale), cateterizarea urinară (intermitentă sau permanentă), vezica neurogenă, nefrolitiaza, azotemia, sarcina, DZ, modificări ale pH-ului urinar.

Moduri de contaminare a urinei.

Calea ascendentă (cea mai frecventă). Colonizarea uretrei (factori favorizanți: infecția bacteriană/micotică a vaginului/perineului, folosirea spermicidelor, homosexualitatea, oliguria), pătrunderea patogenilor în vezica urinară și multiplicarea lor, refluxul vezicoureteral și refluxul intrarenal.

Calea hematogenă (descendentă) este rară. Factori favorizanți: DZ, imunodeficiențe.

4. Etiologie

Escherichia coli (80%), *Staphylococcus saprophyticus* (5-8%), *Proteus mirabilis* (5-8%), *Klebsiella spp.*, *Citrobacter spp.*, *Enterobacter spp.*, *Pseudomonas spp.*, *Staphylococcus aureus*, *Enterococcus faecalis*.

Factori de virulență bacteriană care condiționează infecția. *Escherichia coli*: antigenele O și K conferă virulență și uropatogenitate. Tulpinile cu pili P (structuri responsabile de atașarea la uroepiteliu, evitând legarea de PMN) produc hemolizina (favorizează inflamația cu efect citolitic pe celula renală). Aerobactina (leagă fierul conferind rezistență la acțiunea bactericidă a serului uman). *Proteus mirabilis*: fimbrii cu aderență manozo-rezistentă, hemolizina, ureaza (discompune ureea, amoniacul alcalinizând urina), proteaza (distruge IgA). *Klebsiella pneumoniae*: aerobactina. *Enterococcus faecalis*: aderarea la uroepiteliu, trecerea în sânge cu potențial de cauzare a endocarditei.

5. Tablou clinic

Manifestările clinice variate. Usturimi micționale, disurie, tenesme vezicale, polakiurie, urini tulburi. Dureri lombare, febră (în pielonefrită), stare septică gravă (în pielonefrita acută).

Bacteriuria asimptomatică. Infecția urotelială sau cu atingere parenchimatoasă (renală, prostatică). Infecții urinare înalte (pielite, pielonefrite, pionefrite, pionefroze, abces renal) și infecții urinare joase (uretrite, prostatite, cistite, epididimite). Infecții urinare *necomplcate* (femeie negravida fără modificări morfologice în căile urinare și cu funcția renală păstrată) și infecții urinare *complicate* (în afara vezicii urinare la femei; la bărbați, copii și gravide). Pielonefrită acută (\pm stare septică gravă), pielonefrită cronică.

6. Diagnostic

Sedimentul urinar: leucociturie ($> 10^4/mm^3$), hematurie (hematii $<$ leucocite).

Bacteriuria peste 10^5 germeni/ml (sau mai puțin într-un context clinic anume) \pm hemocultură pozitivă (cu același germene). Antibioticograma.

Ecografia, urografia, CT, RMN (decelarea modificărilor anatomice predispozante și complicațiilor).

Bilanțul funcțional renal (inclusiv pentru alegerea medicației și posologiei).

7. Management

Infecția urinară acută necomplicată la femeie adultă negravida 3 zile fluoro-rochinolonă sau trimetoprim-sulfametoxazol fără confirmare prin urocultură (disparația

simptomelor confirmă sensibilitatea germenilor la antibioticul indicat). Persistența simptomelor indică insuccesul terapeutic, eventual din rezistența microbiană (mai des la trimetoprim-sulfametoxazol).

În pielonefrită tratament cu fluorochinolone. Indicată urocultura cu antibiogramă.

Infecțiile urinare recurente sunt frecvente la femei; considerate a fi infecții noi și nu recidive ale episoadelor precedente. Evaluarea pentru anomalii anatomice de tract urinar (decelate rareori), pentru depistarea factorilor favorizanți comportamentali (spermicide, diafragme). Opțiuni la femeile fără comorbidități: 1) antibioprolifactică cu doze mici de antibiotic zilnic; 2) profilaxie postcoitală; 3) inițierea de sinestătătoare a antibioterapiei la apariția simptomelor; 4) estrogeni (topic sau sistemic) la femeile în postmenopauză (refacerea mucoasei atrofiate și recolonizarea cu lactobacili, cu scăderea pH-ului local și împiedicarea dezvoltării florei patogene).

P Subiectul XXIX IELONEFRITA ACUTĂ

1. Definiție

Inflamație microbiană a bazinetului, asociată cu invadarea interstițiului renal (nefrită interstițială supurativă), manifestată prin febră, dureri lombare și modificări specifice în urină.

Sinonim: nefropatie tubulointerstițială infecțioasă acută.

2. Epidemiologie

Predomină la femei, raportul fiind mai accentuat după 65 ani - B: F = 1: 2.

3. Etiopatogenie

Agenti cauzali: *Escherichia coli* (80% cazuri), *Klebsiella spp.*, *Citrobacter spp.*, *Enterobacter spp.*, *Proteus mirabilis*, *Pseudomonas spp.*, *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus saprophyticus*, *Enterococcus faecalis*.

Factori predispozanți: anomalii anatomice (reflux vezicouretral, stricturi ureterale, anomalii renale), litiaza renală, obstrucții ale tractului urinar cu stază, DZ, nefropatie analgezică manifestată prin fibroză interstițială și epiteliu urinar alterat, investigații instrumentale (cistoscopia), afectări renale primare (sindrom nefrotic), traumatism (cistita lunei de miere), stază în sarcină.

Cale de infectare ascendentă, hematogenă (descendentă), prin continuitate, limfogenă.

Calea ascendentă. Uretra și spațiul periuretral sunt colonizate de bacterii (predomină *Escherichia coli*), însă bacteriile ajung în vezica urinară doar la persoanele susceptibile (cu factori predispozanți). Refluxul vezico-ureteral. Proprietatea de aderență a agentului patogen și colonizarea vezicii urinare. Alți factori de virulență: hemolizine, aerobactin, antigenul capsular K (suprimă fagocitoza), antigenul endoplasmatic O (suprimă peristaltismul musculaturii netede). Secreția de citokine, recrutarea polimorfonuclearelor și răspunsul inflamator.

Calea descendentă. Diseminarea germenilor (mai des Gram pozitivi) din focare de infecție de vecinătate sau de la distanță.

4. Morfopatologie

Afectarea uni- sau bilaterală.

Macroscopic

Rinichii edemațiați, măriți de volum, cu multiple abcese vizibile la suprafață. Pe secțiune zone albicioase cu dispoziție radiată, pornind din papilă, multiple abcese corticale. Arborele pielocaliceal dilatat, congestionat, acoperit cu secreții purulente.

Microscopic

Inflamație acută cu edem și infiltrație cu PMN; mici abcese; necroza epiteliului tubular, dispariția MB tubulare, cilindri granuloși în lumenul tubular; în formele severe: glomerulită invazivă (glomerulii invadați de PMN), tromboza capilarelor segmentare, obliterarea arterelor de calibru mediu. Caracterul parcelar al leziunii (discrepanța dintre prezentarea clinică și PBR). Vindecarea prin cicatrice liniare, retracție în medulară.

5. Tablou clinic

Debut brutal.

Febră (39-40°C) cu frison, alte semne de impregnare infecțioasă (astenie, paloare). Durere lombară unilaterală/bilaterală.

Acuze cistitice: disurie, polakiurie, nicturie. Piurie.

Manifestări digestive (anorexie, greață, ileus paralytic).

Manifestări cardiovasculare (TA uneori scăzută, puls moderat tahicardic).

Semnul de tapotament pozitiv.

6. Forme clinice

Forma tipică.

Forme atipice:

- febrilă (fără simptomatologie urinară);
- septicemică (fără tulburări subiective urinare, cu șoc toxicoseptic, bacteriurie și bacteriemie);
- uremică larvată (cu tablou cerebral toxic);
- digestivă (cu predominanța fenomenelor digestive);
- hematurică (hematurie intermitentă, în general asociată cu cistită hemoragică);
- necrotică papilară (colică renală, hematurie, stare toxicoseptică);

Forme clinice particulare:

- PNA în sarcină: manifestările clinice brutale (în special în primul trimestru, când se poate complica cu CID, colaps), febră persistentă, contracții uterine;
- PNA la copil: hipertermie marcată însoțită de convulsii, semnele renale deseori absente;

- PNA la bătrâni: stare subfebrilă, hipotensiune, predomină semnele respiratorii și cardiovasculare, eventual manifestări cerebrale;
- PNA la diabetici: evoluție gravă, cu alterarea stării generale, hipotensiune, risc de pielonefrită emfizematoasă, pionefroză;
- PNA la imunocompromiși: simptomatologie decapitată, evoluție gravă, prognostic sever;
- PNA cu *Candida*: evoluție gravă, prognostic sever.

7. Diagnostic

Bacteriurie, leucociturie (lipsă în obstrucția ureterului pe partea afectată), microhematurie, proteinurie (sub 1-2 g/24 ore), cilindurie. Proba Niciporencu.

Hemoleucograma: leucocitoză cu deviere spre stânga, diminuarea moderată a nivelului Hb, creștere moderată a VSH.

Biochimie. Fibrinogen, PCR. La afectarea bilaterală în faza acută crește nivelul ureei și creatininei serice.

USG: dimensiuni moderat mărite ale rinichiului, limitarea mobilității renale în procesul de respirație pe contul edemului paranefral, îngroșarea parenchimului renal (edem interstițial), dilatarea sistemului calice-bazinet, contur neregulat al rinichiului.

Radiografia abdominală, scintigrafia renală, urografia intravenoasă (pentru determinarea posibilelor complicații).

Cistografia (determină refluxul vezico-ureteral).

TC, RMN (mai sensibile decât USG) preponderent pentru diagnostic diferențial sau depistarea complicațiilor.

Cateterizare uretrală.

Aspirație suprapubiană

8. Diagnostic diferențial

Colecistita acută. Pancreatita acută. Apendicita acută. Anexita acută. Afectarea prostatei. La bătrâni și copii - gripa, pneumonie, unele infecții intestinale. Tuberculoza renală.

9. Complicații

Perinefrita supurată (flegmonul perinefric). Pionefrita (abcesul renal). Necroza papilară (atât o complicație, cât și o formă clinică). Septicemia. Insuficiența renală acută.

10. Prognostic

La femeile cu pielonefrită acută necomplicată prognosticul este excelent, injuria renală fiind minimă.

La bărbații sănătoși, fără complicații cunoscute prognosticul este bun, însă necesară evaluarea urologică ulterioară (excluderea și prevenirea complicațiilor).

La copii prognosticul este favorabil. După primul episod, necesită evaluare urologică pentru limitarea afectării structurale.

11. Tratament

Tratament simptomatic: repaus la pat; la necesitate - antipiretice, antiemetice, analgezice, rehidratare, dextroză (pentru evitarea cetozei).

Antibioticoterapie

Pielonefrita necomplicată (durata tratamentului 14 zile):

- trimetoprim-sulfametoxazol;
- chinolone parenteral (pefloxacina, ciprofloxacina, ofloxacina);
- aminoglicozide;
- cefalosporine.

Pielonefrita complicată (nosocomială, nefropatii obstructive, imunodepresie, boli renale preexistente); durata tratamentului minim 14-21 zile:

- fluorochinolone i.v.;
- cefalosporine generația III-IV;
- imipenem.

Se repeată urocultura la 2-4 săptămâni de la întreruperea tratamentului.

Criterii de spitalizare: nu tolerează aportul oral de substanțe, situație socială instabilă (compliance slabă), semne vitale instabile, semne și simptome severe, sarcina, comorbidități ce cresc complexitatea managementului sau a complicațiilor.

12. Profilaxie

Profilaxie primară: igienă riguroasă genitală și anală, corectarea deficiențelor urologice cu stază, evitarea cateterismelor urinare, echilibrarea diabetului, micționare postcoitală.

Profilaxie secundară.

P *Subiectul XXX* PIELONEFRITA CRONICĂ

1. Definiții

Pielonefrita cronică - inflamație cronică infecțioasă a sistemului calice-bazinet renal cu implicarea secundară a țesutului tubulointerstițial (infiltrate rotundocelulare în zonele afectate) cu dezvoltarea consecutivă a sclerozei parenchimului renal (fibroză interstițială progresivă și obliterare glomerulară parțială în zonele afectate).

Sinonim: nefropatie tubulointerstițială infecțioasă cronică.

2. Epidemiologie

Mai frecventă la femei (raportul F: B = 2: 1). PNC cauza a minimum 20% din cazurile de BCR.

3. Etiologie

Agenți cauzali - *Escherichia coli*, *Klebsiella spp.*, *Citrobacter spp.*, *Enterobacter spp.*, *Proteus mirabilis*, *Pseudomonas spp.*, *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus saprophyticus*, *Enterococcus faecalis*.

Factori predispozanți: anomalii anatomice (reflux vezicoureteral, stricțiuni ureterale, anomalii renale), obstrucții ale tractului urinar cu stază, factori anatomofuncționali renali (vascularizația abundentă, lipsa macrofagelor, mobilitate scăzută a PMN), DZ, sarcina, modificări ale pH-ului urinar.

4. Patogenie

Infecția urinară inițiază procesul pielonefritic (prin reflux vezicoureteral) datorită virulenței crescute a germenilor și rezistenței scăzute a macroorganismului. Progresia bolii în absența infecției simptomatice, bacteriuriei și fără prezența bacteriilor viabile (dar cu prezența antigenelor bacteriene în rinichi) - prin mecanismul imun. Alte argumente în favoarea mecanismului imun: prezența anticorpilor fixați pe peretele bacteriilor din urină, *gama*-globuline în urină, titrul crescut al anticorpilor serici. Toleranța imunologică a limfocitelor față de bacterii. Ischemia renală (din spasm, tromboză inflamatorie capilară și de venule, endarterită).

5. Tablou clinic

Semne clinice minore de infecție: febra/subfebrilitate, astenie, cefalee, artralгии, intermitent episoade de pielonefrită acută.

Manifestări urinare: lombalgii uni- sau bilaterale, polakiurie, uneori poliurie, bacteriurie.

Semnele afectării tubulointerstițiale de lungă durată: HTA, scăderea capacității de concentrare urinară, tendința la hiperkaliemie și acidoză.

Manifestări clinice diverse: inapetență, greață, vomă, osteopatii.

Examenul fizic: HTA, paliditatea tegumentelor, semnul Giordano eventual pozitiv.

6. Forme clinice

- pielonefrita cronică abacteriană;
- forma latentă cu anemie;
- forma hematurică;
- pielonefrita cronică bilaterală cu HTA;
- forma cu IRC globală;
- forma cu IRC parțială (diabet nefrogen, pierdere de Na⁺, pierdere de K⁺);
- pielonefrita la gravide;
- nefropatia de reflux.

7. Diagnostic

Investigații *de laborator*

Examenul urinei. Bacteriurie variabilă asociată cu cilindri leucocitari, celule renale, leucociturie. Proteinurie moderată (sub 1 g/zi) de tip tubular, rar hematurie.

Evaluarea bacteriuriei după o supraîncărcare hidrică (200 ml apă *per os* și 1000 ml/oră i.v. timp de 3 ore) - bacteriuria scade în cistite și crește în PNC.

În perioada de acutizare testele sanguine pot fi pozitive - leucocitoză cu deviere spre stânga, diminuarea moderată a nivelului hemoglobinei, crește moderat VSH, fibrinogen, PCR.

Funcția renală. Precoce - scăderea capacității de concentrare, hiponatremie (prin pierdere urinară) și acidoză hipercloremică, ulterior - creșterea ureei și creatininei.

Hemoculturi pozitive în cursul unui episod de acutizare.

Anemie normocromă (uneori singura manifestare în faza incipientă a bolii).

Investigații *instrumentale*

USG. Dimensiuni, forma rinichilor; calculi renali, cicatrici corticale.

Radiografia abdominală, scintigrafia renală, urografia intravenoasă - metode relativ sensibile. Rinichi micșorați, cu contur boselat, corticală redusă, calice moderat dilatați, cu convexitatea în exterior.

Cistografia determină refluxul vezico-ureteral.

TC - investigația de elecție în pielonefrita cronică xantogranulomatoasă.

Cateterizare uretrală.

Biopsia renală nu este indicată (afectarea este focală).

Afirmarea diagnosticului de pielonefrită, stabilirea caracterului primar sau secundar, diagnosticul formei clinice și stadiului evolutiv.

8. Complicații

Sindromul de tub distal. Insuficiența renală cronică globală. Hipertensiunea arterială. Osteopatia renală. Nefrocalcinoza și litiaza renală. Amiloidoza renală.

9. Diagnostic diferențial

Glomerulonefritele. Necroza papilară. Infecții urinare joase. Pielonefrita acută. Tuberculoza renală. Infarctul renal. Rinichi ischemic în hipertensiunea arterială. Tumori renale sau vezicale. Nefropatia prin analgezice.

10. Evoluție și prognostic

La majoritatea copiilor cu reflux vezicoureteral rezoluție spontană a refluxului, 2% evoluție spre IRC și 5-6% evoluție cu complicații de lungă durată.

PNC unilaterală este benignă, cu risc crescut de HTA secundară. În majoritatea cazurilor de PNC bilaterală evoluția este spre BCR datorită persistenței modificărilor tractului urinar și a mecanismelor imune.

11. Tratament

Dieta. Normo- sau hiposodată, lichide, produse acidifiante (carne, ouă, brânză). Regimul igienic. Micții frecvente, igiena perineului.

Tratament simptomatic: NaCl 6-10 g/zi (PNC cu pierdere de sare), KCl 2-5 g/zi (PN cu pierdere de potasiu), NaHCO₃ 8-10 g/zi (în acidoză).

Tratament antihipertensiv.

Înlăturarea obstacolului.

Tratamentul infecției urinare - antibiotice conform antibioticogramei.

Tratament de atac 14 zile, 5 zile pauză, dacă urocultura nu este sterilă - se repetă 14 zile cu doze de atac, apoi tratament de întreținere continuu (6-12 luni) sau intermitent (7-10 zile/lună).

În sarcină - doze mari de antibiotice (amoxicilină, amoxicilină/clavulanat, cefalosporine) timp de saptamâni, apoi tratament îndelungat cu nitrofurantoin (doar în trimestrul II).

T *Subiectul XXXI* UBERCULOZA RENALĂ

1. Generalități

Tuberculoza - boală infecțioasă cauzată de micobacterii, caracterizată prin formarea de granuloame specifice în diverse organe și țesuturi. Afectează de obicei plămânii, deși în 1/3 dintre cazuri sunt implicate și alte organe. În lipsa tratamentului specific decesul survine în 5 ani.

2. Epidemiologie

Anual în lume se îmbolnăvesc de tbc 8 *mln* persoane (75% aparțin țărilor lumii a treia) și 3 *mln* decedază. Incidența bolii în creștere (migrația din zonele epidemice, extinderea epidemiei HIV/SIDA, tulpini chimiorezistente).

Tuberculoza urogenitală este cea mai frecventă formă extrarrespiratorie de tbc (30-40%). La bărbați în 85% cazuri organele sistemului urinar și organele genitale afectate concomitent, la femei - în 15% cazuri.

Tuberculoza urogenitală este o formă secundară și se dezvoltă peste 3-10 ani de la primele manifestări clinice ale tbc pulmonare, osteoarticulare, a ganglionilor limfatici.

La 20-30% dintre bolnavii cu tbc pulmonară activă sau forme cronice diseminate se întâlnește tbc renală. În tuberculoza oaselor la 10-15% dintre bolnavi se asociază tbc renală. Este caracteristică asocierea formei renale la tbc coloanei vertebrale, la pleurezia exsudativă tuberculoasă. Risc majorat pentru tbc renală au persoanele hemodializate, după transplant renal (primii 5 ani).

Afectarea extrapulmonară este frecventă la persoanele infectate cu *M. bovis*.

Afectarea primară a vezicii urinare, ureterelor, testiculelor este excepțională și are loc doar pe un teren compromis.

3. Etiologie

Agentul etiologic al tbc este *Mycobacterium tuberculosis* (98%), dar poate fi și *M. bovis*, *M. africanum*. *M. tuberculosis* (BK) este un bacil alcool-acido-rezistent (BAAR), rezistent în mediul ambiant.

Transmitere prin intermediul particulelor aerosolizate prin tuse, vorbire. Posibilă infectarea pe cale digestivă și transplacentar. Contagiozitatea este joasă, fiind în dependență de statutul imun al macroorganismului.

4. Patogenie

Pătrunderea agentului patogen în rinichi are loc pe cale hematogenă din focare active de tbc pulmonară sau osoasă, cât și din focare latente persistente în organism. Pătrunderea micobacteriilor are loc concomitent în ambii rinichi, dar afectarea acestora este inegală - de obicei leziunile progresează doar în unul din rinichi, în celălalt se află în stadiu latent sau regresează.

Inițial infecția se localizează în corticala renală, unde se formează granuloame mici, care pot rămâne inactive mai mulți ani. În caz de imunitate compromisă, de modificări urodinamice și hemodinamice locale are loc formarea cavernelor, răspândirea procesului în medulară cu apariția papilitei tuberculoase, invadarea sistemului colector.

Procesul capătă un caracter distructiv și cuprinde întreaga grosime a piramidelor renale cu distrucție cazeoasă, formarea de caverne confluențe. Leziunile renale extinse compromit funcția renală. Cicatrizarea cavernelor și calcificarea lor posibilă sub tratament.

Tuberculoza ureterală la jumătate dintre bolnavii cu tbc renală. Localizare în regiunea joncțiunii uretero-vezicale, treimea medie, joncțiunea pielo-ureterală. Pe mucoasă apar ulcerații cu tendință spre cicatrizare rapidă, care duc la stenoza ureterului cu dereglarea urodinamicii, dilatarea sistemului calice-bazinet și transformarea hidronefrotică (care contribuie semnificativ la progresarea modificărilor distructive în parenchimul renal).

Răspândirea procesului la vezica urinară limfogen sau urogen. Implicată predominant mucoasa din regiunea joncțiunii uretero-vezicale: edem, hiperemie, tuberozități, ulcerații. Odată cu progresarea leziunilor are loc fibrozarea și îngroșarea pereților vezicii urinare, reducerea elasticității, se micșorează volumul cavității. Mecanismul de supapă a joncțiunii uretero-vezicale se dereglează, cu dezvoltarea refluxului vezico-ureteral.

Asocierea infecției nespecifice, în special dezvoltarea pielonefritei, este constantă în tbc renală.

5. Clasificare

Clinicoradiologică:

- TBC parenchimului renal;
- papilita tuberculoasă;
- tuberculoza cavernoasă;
- pionefroza tuberculoasă;
- pielonefrita posttuberculoasă.

Epidemiologică: BK (+), BK (-).

Funcția renală:

- intactă ;
- afectată;
- lipsește.

Evoluție: proces activ deschis, rinichi deconectat, cicatrice totală/segmentară, calcificare, ratatinare.

Localizare: 1-2 rinichi, unicul rinichi, segment superior/mediu/inferior, afectare totală.

Fazele procesului inflamator: activă, latentă, remisiune.

6. Tablou clinic

Stadiul incipient de obicei asimptomatic. Eventual simptome nespecifice: infecții urinare ce nu răspund la tratamentul cu antibiotice, sterilitate masculină sau feminină inexplicabilă.

Semne de intoxicație: astenie, fatigabilitate, scădere ponderală, subfebrilitate.

Procesele destructive produc macrohematuria totală (eroziunea vaselor).

Dereglările urodinamice datorate stenozelor ureterale se manifestă prin dureri lombare permanente, colică renală periodică, temperatură subfebrilă/febrilă, HTA. Obliterarea totală a lumenului ureterului conduce la normalizarea spontană a sedimentului urinar.

Dereglările urodinamice bilaterale pot provoca semnele insuficienței renale.

Afectarea vezicii urinare se traduce prin fenomene disurice progresive, chemări imperioase la micțiune, polakiurie (inițial de zi, apoi nocturnă), strangurie, durere suprapubiană, hematurie terminală.

7. Examene paraclinice

Testul tuberculinic pozitiv (90%).

Analiza de sânge: majorate VSH, PCR, ceruloplasmina, haptoglobina, activitatea LDH. Scade coeficientul albumine/globuline, scade activitatea T-limfocitelor (numărul T-limfocitelor fiind majorat).

Analiza urinei

Piurie aseptică/piurie cu bacteriurie nespecifică (20%).

Reacția acidă (reacție alcalină în infecție nespecifică, tumoră cu distrucție).

Proteinurie 0,033 g/l. Proteinurie falsă, datorată eritrocitelor descompuse.

Hematurie/macrohematurie intermitentă (un simptom precoce).

Cilindrurie (însoțește nefrita focală toxică).

Densitatea urinei joasă în tbc avansată, IRC.

Bărbați - proba cu două pahare (diferențierea bolilor uretrei și prostatei de cele ale căilor urinare superioare). La femei urina se colectează prin cateter.

Analiza după Neciporenco.

Bacterioscopia. Microscopia sedimentului urinar. Microscopia fluorescentă.

Urocultura (înainte de începerea tratamentului antituberculos) pe medii de cultură speciale (Lowenstein-Yensen). Însămânțări repetate (3-7). Rezultatul negativ nu exclude diagnosticul.

Testele tuberculice de provocare (acutizarea procesului specific cu piurie, proteinurie, micobacteriurie).

Infectarea animalelor de laborator cu urină.

Reacția de polimerizare în lanț.

Explorări imagistice

Radiografia cutiei toracice, coloanei vertebrale (leziuni active sau vechi).

Radiografia de ansamblu a rinichilor, vezicii urinare (calcinat intraluminal, majorarea conturului renal, hipoplazie, hipertrofie, ratatinare, paranefrită, asimetria vezicii urinare, ganglioni limfatici măriți).

Urografia excretorie - standardul de diagnostic. Se indică când funcția renală este păstrată, lipsește proteinuria masivă și cilindruria masivă. Evaluarea severității, extinderii procesului. Leziuni precoce: caverne solitare, stenoză infundibulară, stricturi ureterale. Modificări tardive: necroză corticală, caverne multiple fuzionate, calcificări, abcese. Vezica urinară mică, contractată, asimetrică (tbc avansată).

USG. Leziuni chistice sau cavitare, cicatrice corticale, hidronefroză, abcese. Mase adnexiale, lichid liber în cavitatea bazinului mic, aderențe.

Pielografia retrogradă (bolnavii cu IR). În caz de obstrucție ureterală - pielografia anterogradă transcutană.

Angiografia. Pentru diagnosticul diferențial cu tumoră primară, determinarea angioarhitectonicii preoperator.

TC (calcinat, îngroșarea pereților ureterelor, vezicii urinare). Evaluarea extinderii procesului.

Scintigrafia renală (inclusiv la bolnavii cu IR).

Cistoscopia. Modificări vezicale îndeosebi pe partea corespunzătoare ureterului afectat (edem, hiperemie, ulcerații, tuberozități).

Laparoscopia. Tuberculi peritoneali.

Biopsia ulcerelor genitale, tuberculilor vezicali, peritoneali. Histologic - granulom cu celule Langerhans înconjurat de limfocite, fibroblaști, celule epitelioid; cazeificare centrală; progresare spre fibrozare, calcificare.

Nu poate fi stabilit diagnosticul de tbc ureterală sau vezicală fără confirmarea tuberculozei renale.

8. Diagnostic diferențial

Rinichi polichistic, pionefroză, echinococoză, cancerul vezicii urinare, infecție fungică, abces de psoas, malakoplakia renală.

9. Complicații

Calculi. Tumori. Suprainfecții. Pielonefrită. HTA. Amiloidoză. IR. Sterilitate.

10. Tratament

Opțiunile terapeutice: păstrarea parenchimului și funcției renale, sanarea focarului de infecție, tratarea stărilor comorbide. Individualizarea tratamentului specific în funcție de forma tbc, funcția renală, sensibilitatea micobacteriilor.

Tratamentul antituberculos continuă 9-12 luni, combinația mai multor preparate din diferite grupe. Etambutolul poate provoca neurită optică ireversibilă, doza se ajustează RFG.

Tratamentul tbc ureterale se va face pe fondal de drenaj ureteral cu cateter-stent, pentru profilaxia stenozelor.

Corticosteroidii se aplică în caz de afectare vezicală severă, implicare a structurilor tubulare (uretere, trompe Fallopi, cordon spermatic) - previn formarea cicatricelor. Rifampicina reduce biodisponibilitatea prednisolonului, impunând majorarea dozelor.

Vitaminoterapie.

Tratament sanatorial.

Tratament chirurgical necesită 60% dintre pacienții cu tbc renală. Se aplică în caz de hidronefroză, pionefroză, obstrucții, stricturi ureterale, hemoragie persistentă, posibil neoplasm, microcist.

Procedee chirurgicale: cavernectomie, cavernotomie, nefrectomie parțială/totală, dilatație ureterală/stentare, cistoplastie.

Criterii de vindecare: normalizarea analizelor de urină și lipsa progresării leziunilor după investigațiile radiologice în decurs de trei ani.

11. Prognostic

Granuloamele din corticală, datorită particularităților circulației sanguine, se pot rezolva sau cicatriza.

Cavernele formate se pot calcifica sau transforma în chisturi.

Funcția renală diminuează la afectarea bilaterală severă, în tbc pe rinichi unic, tbc vezicală cu reflux vezico-ureteral.

Prognostic nefavorabil: diagnostic tardiv, afectare bilaterală, vârstnici, imunitate compromisă, chimiorezistență, complianță scăzută.

BOLILE CHISTICE RENALE

Subiectul XXXII

Chisturile renale - cavități căptușite de epiteliu pline cu conținut lichid sau semisolid. Se dezvoltă în principal din segmentele tubilor renali.

Bolile chistice renale grup larg de afecțiuni ereditare sau dobândite caracterizate prin deformări chistice ale unei părți (cortex, medulara, joncțiunea corticomedulară) sau totalității rinichiului, uni- sau bilateral. Pe lângă etiopatogenia foarte variată și spectrul larg de manifestări, au o răspândire foarte variată, respectiv și semnificație clinică diferită.

I. BOALA POLICHISTICĂ RENALĂ AUTOZOMAL DOMINANTĂ (BPCAD)

1. Definiție

Boala polichistică renală autozomal dominantă (BPCAD) afecțiune ereditară polisistemică cu evoluție progresivă caracterizată prin formare de chisturi în rinichi precum și în alte organe (ficat, pancreas, splină).

2. Etiopatogenie

Mutație fie la nivelul genei PKD1 de pe brațul scurt al cromozomului 16 (BPCAD tip I, 85% dintre cazuri), fie la nivelul genei PKD2 de pe brațul lung al cromozomului 4 (BPCAD tip II, 5-15% cazuri). PKD1 codifică polichistina 1, proteină inserată în membranele celulare, care asigură interacțiunea cu alte celule sau molecule ale matricei extracelulare. În rezultatul mutației celulele epitelului tubular renal nu reușesc să mențină o structură tubulară normală, permițând modificările chistice (proliferarea intensă localizată a epitelului tubilor renali cu expansiunea saculară consecutivă a peretelui tubular). Acumularea secretului epitelial în buzunarul chistic, care încă comunică cu lumenul tubular, duce la mărirea progresivă a acestuia și separarea chistului de tubul nefronului. Astfel chistul devine o structură autonomă, care odată cu creșterea în dimensiuni induce infiltrare macrofagală, neovascularizare și fibrozarea interstițiului renal.

Transmiterea autozomal dominantă cu penetranță completă și expresie variată.

3. Epidemiologie

Una din cele mai frecvente patologii ereditare (1:1000 în populația generală) și cea mai frecventă cauză genetică de BCR (10% din pacienții dializați în Europa).

4. Morfopatologie

Ambii rinichi afectați. Rinichii de dimensiuni și greutate sporită, formă păstrată, suprafața boselată, cu numeroase chisturi, care proiemină și dau un aspect neregulat. Chisturile cu conținut diferit (clar, alb-gălbui sau hemoragic), dimensiuni variate și distribuție omogenă. Microscopic în parenchimul restant se atestă glomeruloscleroză, fibroză interstițială și atrofie tubulară.

Eventualele schimbări morfologice extrarenale includ chisturi la nivel hepatic (cu un conținut lichid vâscos asemănător bilei) precum și la nivelul pancreasului, splinei, anomalii valvulare (degenerescență mixomatoasă) și aneurisme ale vaselor cerebrale.

5. Tabloul clinic

BPCAD tip I - evoluție mai gravă.

Debutul clinic în decadele III-IV ale vieții, chisturile fiind detectabile imagistic din copilărie sau chiar intrauterin.

Manifestări frecvente: dureri lombare și în flancuri, rinichi măriți bilateral în dimensiuni apreciabili la palpare, hematurie macroscopică, HTA, ITU recurente, urolitiază.

Manifestări mai puțin frecvente: hepatomegalie nodulară, hemoragii intracraniene (rupere de aneurisme), hematoame retroperitoneale, prolaps de valvă mitrală, diverticuli colonici, hernii hiatale.

Insuficiența renală cronică se instalează tardiv (vârsta medie a începutului hemodializei 55 ani, iar aproximativ 50% dintre bolnavi nicicând nu vor necesita hemodializă) și are caracterul unei tubulopatii interstițiale cronice. Manifestări: paloarea, fetor uremic, piele uscată, edeme *etc.*

6. Examenul paraclinic

Hematocrit crescut (secreție sporită de eritropoietină în chisturi).

Modificări din IRC: ureea, creatinina, Ca, fosforul. Dozarea parathormonului.

Obiectivizarea infecției secundare: sedimentul urinar, urocultura.

Studiu genetic pentru PKD1, PKD2.

Ultrasonografic rinichi măriți în dimensiuni cu multiple chisturi atât în cortex, cât și în medulară. Chisturi în alte organe (ficat, mai rar pancreas și splină).

TC cu o sensibilitate crescută față de USG depistează chisturile sub 0,5 cm, aplicabilă cazurilor dubioase sau complicate.

Urografia intravenoasă nu este indicată pentru stabilirea diagnosticului.

Tomografia prin RMN. Sensibilitate crescută față de USG și TC. Rezervată diferențierii chisturilor de carcinom. Standard de aur pentru monitorizarea dimensiunilor renale după tratament, aplicabilitate redusă din cauza costurilor mari.

Angiografia prin RMN în diagnosticarea aneurismelor intracraniene (AIC). Indică pacienților: cu simptomatică suspectă pentru AIC, pacienții la rudele cărora au fost depistate AIC, pacienții cu activitate profesională cu risc sporit, pacienții la care anterior au fost depistate AIC.

Proceduri complementare pentru evidențierea unor anomalii asociate cu BPCAD: irigoscopie (diverticuli colonici), ecocardiografie (prolaps mitral).

7. Tratament

Nu există medicație specifică.

Controlul HTA: valori țintă 130/80 mm Hg (risc de ruptură a AIC), iar în cazul proteinuriei peste 1 g/24 ore - 125/75 mm Hg. Medicația de elecție IECA, BRA.

Managementul sindromului algic (precauție la administrarea AINS).

Tratamentul infecțiilor tractului urinar. Abordare diferită a infecției la nivelul vezicii urinare, parenchimului renal și chisturilor infectate. Tratamentul chisturilor infectate solicită antibiotice cu penetrare suficientă în chist (ciprofloxacina, cotrimoxazol, clindamicină, cloramfenicol).

Controlul dezechilibrelor hidro-electrolitice datorate IRC.

Pacienții cu IRC terminală necesită hemodializă, dializă peritoneală, transplant renal.

Tratament chirurgical. Drenare chirurgicală a chisturilor renale sau hepatice infectate, de obicei sub ghidaj ecografic. Excizia chirurgicală a chisturilor (management al sindromului algic), nefrectomie, hepatectomie parțială.

II. BOALA POLICHISTICĂ RENALĂ AUTOZOMAL RECESIVĂ

1. Definiție

Boala polichistică renală autozomal recesivă (BPCAR) afecțiune ereditară, polisistemică dată de mutația autozomal recesivă a genei PKHD1 cu debut clinic, de regulă, încă de la naștere sau în primele săptămâni/luni de viață, caracterizată prin polichistoză renală severă, disgenezie biliară și fibroză portală.

2. Epidemiologie

Un caz la 40000 nou-născuți.

3. Patogenie

Mutații diverse cu transmitere autozomal recesivă la nivelul genei PKHD1 de pe cromozomul 6.

4. Tablou clinic

Depistarea imagistică a chisturilor renale deja în perioada intrauterină, semn probabil al afecțiunii renale fiind și polihidroamniosul. Diagnosticul de obicei este stabilit în primul an de viață în baza depistării rinichilor mult măriți în dimensiuni, ușor apreciable la palpare și manifestărilor IRC (poliurie, enurezis, hipernatremie, acidoză metabolică hipercloremică). Insuficiența renală terminală se instalează în aproximativ 20 ani. Treizeci la sută din bolnavi decedează în primul an de viață pe motivul hipoplaziei pulmonare severe și insuficienței respiratorii secundare.

Complicații inevitabile ale leziunii renale: HTA, infectarea și ruperea chisturilor.

Alte afectări viscerale: fibroza hepatică cu hipertensiune portală și splenomegalie, fibroza pancreasului.

5. Examen paraclinic

Vizualizarea ultrasonografică sau prin TC a chisturilor renale și fibrozei hepatice. Unele cazuri vor necesita biopsia hepatică. Diagnostic genetic disponibil, dar cu o sensibilitate joasă în prezent.

6. Tratament

Tratament specific inexistent. Tratamentul complicațiilor: hipertensiunii arteriale, chisturilor infectate, hipertensiunii portale, osteodistrofiei din IRC.

III. BOALA CHISTICĂ RENALĂ DOBÂNDITĂ

1. Generalități

Boala chistică renală dobândită (BCRD) definește dezvoltarea a numeroase chisturi (5 și mai multe în fiecare rinichi) la pacienții azotemici (creatinina serică peste $180 \text{ } \mu\text{mol/l}$), în absența unui istoric de boală chistică renală ereditară.

Afecțiune bilaterală asimptomatică în stadiile inițiale, descoperită ocazional în cursul examenelor imagistice ale cavității abdominale. Poate precede diagnosticarea insuficienței renale cronice terminale. Dezvoltarea BCRD se asociază cu risc mult sporit de dezvoltare a tumorilor renale (carcinomul nefrocelular apare cu circa 20 ani mai devreme decât în populația generală).

2. Epidemiologie

Chisturi la 25% dintre pacienții predializă și la 45-50% dintre cei dializați (după 5 ani de dializă la peste 80% dintre pacienți). Progresare mai lentă după 10-15 ani de dializă. Raportul B: F este de 4: 1 pentru BCRD, iar pentru riscul de carcinom renocelular 7: 1.

3. Etiopatogenie

Statutul uremic determină apariția BCRD, dependența demonstrată a apariției bolii de hemodializă.

Mecanismul exact rămâne necunoscut, postulate: blocul tubular (prin anomalii tubulare, obstrucție tubulară prin cristale de oxalați, fibroză, micropolipi) cu retenția în tubii renali a ultrafiltratului și a secretului tubular, hipertrofia și hiperplazia compensatorie a celulelor tubulare indusă de factorii de creștere și activarea oncogenelor (secundar pierderii masei parenchimului renal) cu funcție secretorie sporită a acestora, ischemia primară sau secundară cu acidoză consecutivă, moarte celulară și ocluzie progresivă.

4. Tablou clinic

De obicei evoluție asimptomatică. Anamneza: evidențierea unei boli renale cronice sau a IRC. Date fizicale minime; palparea rinichilor neinformativă.

Ocazional tabloul clinic diversificat de: hemoragii retroperitoneale sau intrarenale (cu sau fără hematurie), durere în flanc sau lombă, colică renală, infectarea chisturilor, eritrocitoză sau anemie severă, metastaze la distanță din neoplasm renal.

5. Investigații paraclinice

Examenul ultrasonografic. Rinichi de dimensiuni normale sau mici, multiple chisturi în cortex și medulară, cu parenchim normal între chisturi. Diferențiază un chist hemoragic. Se pot omite chisturi de dimensiuni mici. Absența chisturilor în alte organe (ficat, pancreas).

TC cu contrast. Sensibilitate sporită comparat cu ultrasonografia. Rezervat în special cazurilor suspecte de malignizare. Nu oferă posibilitate de diferențiere a unui chist hemoragic de un proces de volum.

RMN cu gadoliniu. Rezervată pacienților ce nu pot tolera TC sau pentru depășirea neajunsurilor altor tehnici.

Biopsia pe ac fin: excluderea malignităților.

Radiografia toracică: vizualizarea eventualelor metastaze.

6. Diagnostic diferențial

Polichistoza renală. Carcinom renocelular.

7. Complicații

Malignizare, hemoragii, infectarea chisturilor, eritrocitoză.

8. Tratament

Tratamentul bolii cauzale, managementul sindromului algic (morfină, codeină, acetaminofen). În timpul episoadelor hemoragice jugularea sindromului algic (evitarea aspirinei și heparinei în timpul dializei); în hemoragiile severe embolizare, nefrectomie.

9. Prognostic

Evoluție progresivă concomitentă menținerii hemodializei, risc înalt de malignizare, decesul asociat cu apariția metastazelor.

IV. CHISTURILE RENALE SIMPLE

1. Definiție

Cavități unice sau multiple, uni- sau bilaterale, tapetate cu epiteliu și umplute cu lichid, situate de obicei în corticală. Prin definiție nu sunt ereditare.

2. Epidemiologie

Cea mai frecventă anomalie chistică. Incidența crește odată cu vârsta. Imagistic se depistează la 50% dintre indivizii peste 40 ani.

3. Etiopatogenie

Anomalie achiziționată a cărei patogenie rămâne necunoscută. Se suspectă tulburări ale tubulogenezei induse mitogen.

4. Tablou clinic

Chisturile mici asimptomatice.

Manifestări posibile în chisturile de dimensiuni mari: durere lombară, infecții ale tractului urinar, HTA, hematurie, ruperea spontană, efect de masă cu compresie pe ureter, intestine.

Chisturile renale simple nu malignizează, dar pot coexista cu neoplasmul renal.

5. Examen paraclinic

Examenul de urină este normal.

Vizualizare imagistică: ultrasonografică sau TC (diferențiere de carcinom).

6. Tratament

Cel mai frecvent chisturile simple nu necesită tratament chirurgical. Abordare chirurgicală (aspirație, excizie) pot avea chisturile medii și mari, chisturile asociate cu hipertensiune sau infectate.

V. BOLI CHISTICE MEDULARE

Nefronoftizia familială

Afecțiune ereditară cu transmitere autozomal recesivă condiționată de mutația uneia din cele cinci gene NPHP1-NPHP5 ce duce la formare de chisturi la nivelul

tubilor renali distali și anomaliilor oculare, cerebelare, osoase. Debutul clinic în copilăria precoce sau adolescență. Disfuncția tubulară inevitabil duce la IRC terminală până la vârsta de 20 ani.

Boala medulară chistică

Afecțiune ereditară asemănătoare nefronoftiziei familiale, dar cu o incidență mai rară, transmitere autozomal dominantă, debut la vârsta adultului. Mutația la nivelul genelor MCKD1/MCKD2, cea din urmă formă având o evoluție mai severă grație hiperuricemiei pronunțate și instalării IRC terminale mult mai precoce. Chisturile cu localizare preponderentă la nivelul joncțiunii corticomedulare, frecvent greu detectabile imagistic datorită dimensiunilor mici.

Rinichiul spongios

Boală congenitală caracterizată prin dilatarea ducturilor colectoare și hipercalcemie. Patogenia necunoscută. Manifestări clinice: hematurie și nefrolitiază recurentă. Frecvent se asociază cu alte anomalii de dezvoltare.

T *Subiectul XXXIII*

UMORILE RENALE

Neoplasmele maligne ce afectează parenchimul sau pelvisul renal pot fi primare sau secundare.

Tumorile primare. Carcinomul renocelular (din celulele tubului contort proximal) constituie 90-95% dintre neoplasmele renale primare, de aceea se folosește generalizarea de *cancer renal*. Carcinomul tranzițional (7-8%) se dezvoltă din pelvisul renal. Alte tumori, ca oncocitomul renal, tumorile ducturilor colectorale, sarcomul sunt rare. Nefroblastomul (tumoarea Wilms) este mai frecvent la copii (5-6% dintre tumorile renale primare).

CARCINOMUL RENAL (CANCERUL RENOCELULAR)

Carcinomul renal se caracterizează prin lipsa semnelor de alarmă, mai des lipsa manifestărilor clinice sau un tablou clinic variat, prin rezistență la radio- și chimioterapie, răspuns rar, dar reproductibil, la α -interferon și interleukine (IL-2).

1. Epidemiologie

Constituie 3% dintre tumorile adultului, raportul B: F = 1,6: 1. Apare între 50-70 ani. În Republica Moldova 3% din toate tumorile.

2. Etiologie

Fumatul.

Obezitatea feminină (dependență lineară), posibil HTA, abuzul de analgezice (fenacetină), polichistoza renală dobândită în rezultatul dializei îndelungate, sindromul Von Hippel-Lindau, scleroza tuberoasă.

3. Clasificare

Histologică (abandonată): cu celule clare (papilare, cromofobe, oncocitice, tumori ale ducturilor colectoare); cu celule granulare; cu celule fuziforme; tip mixt.

După aspectul creșterii (abandonată): acinar, sarcomatoid, tubulopapilar.

Imunohistochimică:

- tumori cu celule clare (75%);
- tumori cromafine (15%);
- tumori cromofobe (5%);
- tumori oncocitice (3%);
- tumori ale ductului colector sau ductului Bellini (2%).

4. Fiziopatologie

Cancerul renocelular poate apărea în forma sporadică sau ereditară, ambele fiind asociate cu alterări structurale ale brațului scurt al cromozomului 3 (3p). Alterarea acestor gene, care pot fi oncogene (MET) sau supresorii (VHL-Von Hippel-Lindau, TSC), induce creșterea tumorală. Mutația genei VHL are o incidență sporită la pacienții cu carcinom renal cu celule clare forma sporadică, în forma familială are loc translocția dintre 3p și cromozomul 6 sau 8. Mutația VHL duce la acumularea factorilor inductori ai hipoxiei ce stimulează angiogeneza prin intermediul factorului endotelial vascular de creștere și receptorii lui (VEGF și VEGFR).

Carcinomul renal papilar ereditar are transmitere autozomal dominantă, anomaliile genetice cele mai frecvente fiind trisomia 7 și/sau trisomia 17. Mutația vizează gena MET, locusul tirozinkinazei. Pacienții prezintă carcinom papilar multifocal, bilateral.

Tumorile cromofobe prezintă pierderi cromozomiale multiple, fără deleții 3p, și au o evoluție lentă. Oncocitoamele au o morfologie caracteristică, cu citoplasma intens eozinofilică, nu prezintă deleții 3p, trisomii 7 sau 17 și metastazează rar.

Carcinoamele ductului Bellini sunt foarte rare și se dezvoltă din canalele colectoare din medulara renală. Ele afectează pacienții tineri și au o evoluție severă.

5. Tablou clinic

Evoluție îndelungat asimptomatică.

Triada clasică:

- durere în flanc (40%), continuă sau colicativă;
- hematurie (40%) spontană, indoloră, intermitentă;
- tumoare palpabilă intraabdominală (10-20%) - tardiv.

Alte semne și simptome: febră, scădere ponderală, HTA, hipercalcemie, transpirații nocturne, astenie, varicocele (mai des stânga), edemul membrului inferior (blocaj limfatic), amiloidoză secundară.

Secreția tumorală a citokinelor (IL-6, NO, eritropoietina) cauzează sindroame paraneoplazice foarte variate: cașexie, anemie, febră, amiloidoză, dermatomiozită, disfuncție hepatică non-metastatică, HTA, creșterea VSH. Datorită acestei variabilități clinice și dificultății de diagnosticare cancerul renal este supranumit "tumora internistului".

Examen fizic. Hematurie, HTA, adenopatie supraclaviculară, masă abdominală palpabilă, implicare metastatică a altor organe: pulmoni (75%), țesuturi moi (36%), oase (20%), ficat (18%), tegumente, SNC.

6. Diagnostic

Investigații de laborator

Preponderent pentru evaluarea sindroamelor paraneoplazice.

Analiza generală a urinei: microhematurie sau hematurie cu cheaguri, albuminurie, cilindri hialini.

Analiza generală a sângelui: anemie, VSH crescută.

Electroliti, teste funcționale hepatice (ALT, AST), calciu, timpul protrombinei, timpul tromboplastinei parțial activate și alte teste în dependență de semnele clinice prezente.

Investigații instrumentale

Radiografia renală: eventuale modificări de contur, calcificări tumorale.

Urografia excretorie: modificări pielocaliceale, deformarea ureterelor, posibil "rinichi mut". Nu este utilizată în stadiile incipiente - sensibilitate și specificitate reduce.

CT (sensibilitate 97%) evidențiază tumoarea, gradul de invazie.

USG: diferențierea tumorilor solide de chisturi, evaluarea adenopatiilor.

Arteriografia renală. Utilizată rar; atunci când se suspectă implicarea venei cave inferioare se recurge la venocavografie sau la angiografie prin RMN (de elecție).

Scintigrafia osoasă: în prezența simptomelor osoase asociate cu nivel crescut al fosfatazei alcaline.

Histologie. Celule clare (75%) cu citoplasma bogată în lipide și glicogen; celule cromafine (15%); celule cromofobe (5%) largi, poligonale cu citoplasma pală; oncocitom (3%) cu celule eozinofilice aranjate "în cuiburi"; tumorile ductului colector sau ductului Bellini (2%), care pot avea creștere acinară, sarcomatoidă (cu orice variantă celulară) și tubulopapilară.

7. Stadializare

Stadiul I - tumoarea în limitele capsulei renale.

Stadiul II - tumoarea invadează țesutul adipos perinefric, dar nu depășește fascia Gerota;

Stadiul III - invadează vena renală sau vena cavă inferioară (A), ganglionii limfatici regionali (B) sau ambele (C).

Stadiul IV - invadează viscerele adiacente sau prezintă metastaze la distanță.

Clasificarea TNM

T_x - tumoarea primară nu poate fi evaluată;

T_0 - tumoarea primară nu poate fi decelată;

T_1 - tumoare până la 7 cm în limitele rinichiului;

T_2 - tumoare peste 7 cm în limitele rinichiului;

T_3 - tumoare cu invazia venei renale, suprarenalei sau țesuturilor adiacente, dar în limitele fasciei Gerota;

T_{3a} - tumoarea invadează glandele suprarenale, țesutul adipos perinefric, dar nu depășește fascia Gerota;

T_{3b} - invadează vena renală sau vena cavă inferioară în segmentul subdiafragmal;

T_{3c} - invadează vena renală sau vena cavă inferioară în segmentul supradiaphragmal;

T_4 - tumoare cu extinderea în afara fasciei Gerota.

N_x - metastazele regionale nu pot fi evaluate;

N_0 - metastaze regionale nu sunt;

N_1 - metastazele afectează un singur ganglion regional;

N_2 - metastaze în mai mult de un ganglion regional.

M_x - metastaze la distanță nu pot fi evaluate;

M_0 - nu sunt metastaze la distanță;

M_1 - metastaze la distanță.

8. Diagnostic diferențial

Limfom ne Hodgkinian, pielonefrita acută, pielonefrita cronică, abces renal, chist renal, antrax renal, tumori ale suprarenalelor.

9. Prognostic

TN_0M_0 , postnephrectomie în 50% cazuri recidive.

Metastazare în primul an - supraviețuirea la 2 ani < 5%; metastazarea după doi ani - supraviețuire mai îndelungată.

10. Tratament

Inhibitori ai proteinkinazelor

Inhibă mai mulți receptori de tip tirozinkinază implicați în creșterea tumorală, angiogeneza patologică și progresia metastatică a cancerului: receptorii pentru factorul de creștere derivat din trombocite (PDGFR- α și PDGFR- β), receptorii pentru factorul

de creștere endotelial vascular (VEGFR-1, VEGFR-2 și VEGFR-3), receptorul pentru factorul celulelor stem (KIT), tirozinkinaza 3 Fms-like (FLT3), receptorul pentru factorul de stimulare a coloniilor (CSF-1R) și receptorul pentru factorul neurotrofic derivat din linia celulară glială (RET). Reprezentanți: sorafenib (Nexavar), sunitinib (Sutent).

Chimioterapie

Cancerul renal este refractar la majoritatea chimioterapicelor, astfel că indicațiile chimio- și hormonoterapiei sunt limitate și nu constituie un tratament standard.

Terapii biologice

Deoarece cancerul renal este o tumoare imunogenică, se pot folosi imunomodulatorii: interferon, IL-2, TNF.

Interferonii sunt glicoproteine naturale cu proprietăți antivirale, imunomodulatoare și antiproliferative directe. În cancerul renal răspunsul este 15%, însă crește semnificativ la asocierea citotoxicelor sau dozelor mici de IL-2.

IL-2 este factor de creștere T-celular și activator al limfocitelor T și limfocitelor kileri naturali, cu afectarea directă a proliferării tumorale.

Tratament chirurgical

Curativ

1. Nefrectomie radicală;
2. Operații conservatoare.

Paleativ

1. Embolizare tumorală;
2. Chimioterapie intraarterială.

Subiectul XXXIV

HIPERTENSIUNEA ARTERIALĂ NEFROGENĂ

1. Generalități

HTA nefrogenă constituie 3-5% din toate cazurile de HTA.

Întâlnită la o serie de afecțiuni renale, începând cu leziunile arterelor renale extraorgane (aterosclerotice sau neaterosclerotice) ori intrarenale (nefroangioscleroza, arteriolita necrotizantă), continuând cu leziuni parenchimotoase variate (glomerulopatie, NTI, rinichi polichistic *etc.*), compresiile extrarenale (fibroză retroperitoneală, tumoră, hematom perirenal) și terminând cu BCRT (hipertensiunea renoprivă).

2. Patogenie

- activarea sistemului renină-angiotensină-aldosteron;
- micșorarea formării în rinichi a substanțelor depresoare (prostaglandine, kalicreine, lipide medulare);
- retenția sodică și lichidiană;
- disfuncția vegetativă cu hipersimpaticotonie marcată.
- disfuncție endotelială, posibil prin inhibiția sintezei de NO;
- activarea oxidării peroxidice a lipidelor în rinichi cu formarea radicalilor liberi și blocarea sintezei NO;

Interacțiunea lor complexă face dificilă evidențierea ponderii acestor mecanisme în fiecare caz concret. Cel mai argumentat teoretic și demonstrat experimental și clinic este impactul sistemului RAA, declanșat de ischemia renală. Ischemia renală este capabilă să producă HTA prin hipersecreție de renină nu doar în cazul când este globală (hipertensiunea renovasculară clasică), ci și atunci când este segmentală.

Cercul vicios: afecțiunea renală crește valorile TA și le face mai stabile, pe când HTA duce la progresia nefropatiei.

I. HIPERTENSIUNEA ARTERIALĂ RENOPARENCHIMATOASĂ

Una dintre cele mai frecvente forme de HTA secundară.

Dificultățile în diagnosticul diferențial sunt legate de evoluția deseori latentă sau oligosimptomatică a afecțiunilor renale.

Geneza renală a HTA se va suspecta la:

- persoanele tinere;
- HTA preponderent diastolică, rău controlabilă medicamentos;
- lipsa ritmului circadian al TA;
- hipertrofia VS mai puțin exprimată;
- modificări ale fundului ocular mai exprimate;
- orice boli renale în antecedente;
- apariția HTA în perioada gravidității;
- prezența modificărilor sedimentului urinar;
- istoric familial de boli renale.

Testele funcționale de *screening* suficiente în boala renală parenchimotoasă sunt evaluarea prezenței proteinelor, hematiilor și leucocitelor în urină, determinarea concentrației creatininei serice.

1. Glomerulonefrita acută

GNA aproape obligatoriu însoțită de o HTA moderată, mai rar severă, excepțional malignă. HTA condiționată în principal de hipervolemia secundară dezechilibrului glomerulotubular (tubul fiind integru reabsoarbe Na^+ și apa în cantitate mare pentru a compensa reducerea filtrării datorită leziunii glomerulare) și, de obicei, se asociază cu oligurie, macrohematurie (în 50% cazuri), edeme, modificări pronunțate ale sedimentului urinar, azotemie și uneori cu insuficiență de VS.

Uneori manifestările sindromului nefritic sunt minime și atunci cauza adresării poate fi HTA severă. Persistența HTA este semn al evoluției bolii spre o GN cronică. Prognostic defavorabil este și prezența IRA și a SN din debut. Restricția de sare și tratamentul cu diuretice de ansă controlează rapid HTA care retrocedează odată cu edemele. Rareori HTA necesită tratament antihipertensiv.

2. Glomerulonefrita cronică

GN cronică (nefropatii glomerulare cronice primitive) deseori prezintă HTA în calitate de prima manifestare a bolii, îndeosebi, la persoanele în vârstă; reprezintă problema cea mai dificilă de diagnostic diferențial al HTA.

Anamneza minuțioasă. Situația se simplifică în cazurile cu istoric de GNA.

Sedimentul urinar prezintă modificări minime și nu se deosebește de cel din HTA esențială avansată și nu poate contribui la diagnosticarea la timp a acestei forme

de GN cronică (în consecință majoritatea bolnavilor se observă mulți ani cu diagnosticul de HTA esențială).

Pentru o nefroangioscleroză din HTA primară pledează:

- în evoluția bolii HTA precede semnele de suferință renală;
- istoric familial de HTA;
- evoluția în crize a HTA;
- semnele de suferință vasculară la nivelul altor organe (AVC, insuficiență cerebrovasculară, infarct miocardic, cardiomegalie);
- azotemia discretă sau absentă.

Pentru forma hipertensivă a GN cronice pledează:

- lipsa manifestărilor psihovegetative;
- majorarea preponderentă și stabilă a TA diastolice;
- prezența nefropatiei de sarcină, chiar cu mulți ani anterior apariției HTA;
- modificări de sediment urinar, fie și minime, înaintea apariției HTA;
- albuminuria marcată, cilindriuria și, în special, lipiduria.

Explorările imagistice (radiologice, radioizotopice, ultrasonografice) nu contribuie la diagnosticul diferențial, deoarece GN cronică provoacă modificări renale difuze și simetrice, însoțite în stadiul terminal de o reducere moderată a dimensiunilor renale, adică, modificări similare celor din nefroangioscleroza secundară hipertensivă arterială.

PBR oferă un diagnostic de certitudine.

Răspunsul la tratament este variabil în funcție de stadiul de evoluție al nefropatiei și gradul insuficienței renale.

3. Pielonefrita cronică

Poate cauza HTA în 30-40% cazuri (la afectare bilaterală, cât și unilaterală). HTA apare în cazurile însoțite de insuficiență renală sau în cele cu rinichi mic unilateral, adică destul de târziu în evoluția bolii, și uneori poate avea o evoluție malignă. Mecanismul patogenetic principal este cel ischemic, dar se poate adăuga și scăderea sintezei de PG.

Pentru o PNC pledează:

- durerile lombare, disuria, polakiuria, cistitele repetate, colicile renale, frisoanele;
- debutul bolii la femei în legătură cu graviditatea, iar la bărbați după apariția adenomului de prostată;
- modificarea densității urinare în fazele precoce;
- leucocituria, bacteriuria, cilindrii leucocitari, proteinuria lejeră, îndeosebi la răceală sau după probele de provocare;
- semnele de infecție, evident, în faza de acutizare (febra, leucocitoza, VSH accelerată);

Ecografia abdominală. Modificări de dimensiuni renale, modificări în sistemul colector și în parenchimul renal.

Semnificativă asimetria funcțională renală la renografia/scintigrafia renală (un grad de asimetrie se atestă și în PN bilaterală).

Urografia intravenoasă. Conturul renal adesea neregulat, cu numeroase depresiuni, asociate cu turtirea, neregularitatea și dilatarea sistemului pielocaliceal. Se consideră patognomică prezența cicatricei corticale, asociată subțierii și turtirii papilei subiacente. Eventual reducerea globală a dimensiunilor renale, adesea disproporțională. Hidronefroza sau hidroureterul sugerează obstrucția.

PBR lipsită de valoare diagnostică în legătură cu mozaicitatea și caracterul nespecific al modificărilor morfologice din pielonefrită.

4. Polichistoza renală

Evoluează cu HTA în aproximativ 50% cazuri, mai devreme sau mai târziu în cursul bolii. HTA de obicei precede la câțiva ani apariția insuficienței renale.

Mecanismul HTA: ischemia provocată de comprimarea ramurilor arterei renale, mecanismul renopriv (distrugerea medulei renale cu deficit de prostaglandine, kinine, medulolipină), modificarea volumului de lichid extracelular.

Macrohematuria se observă la o treime dintre pacienți, ceilalți manifestă hematurie microscopică.

5. Glomeruloscleroza diabetică

ND după instalarea proteinuriei se însoțește de HTA în 55-75% cazuri, iar cu progresarea IRC spre stadiul terminal se observă aproape în 100% cazuri. Uneori majorarea TA poate precede apariția proteinuriei sau reducerea considerabilă a RFG. HTA severă sau instalată brusc impune suspiciunea unei stenoze aterosclerotice de arteră renală drept cauză a hipertensiunii.

Majorarea TA are loc, în special, prin mecanismul hidrosalin și este cauzată de:

- creșterea glucozei extracelulare la diabetici prin osmoză ridică volumul extracelular și, deci, plasmatic;
- nivelul ridicat al glucozei plasmatică majorează reabsorbția natriului în tubii proximali, datorită co-transportului glucoză-natriu în acest segment;
- contribuie și îngustarea generalizată a tuturor arterelor, caracteristică DZ.

Glomeruloscleroza diabetică se poate presupune cu un înalt grad de probabilitate la diabeticii cu proteinurie, mai ales, dacă oftalmoscopic se depistează retinopatia diabetică proliferativă. Afecțiunea este și mai probabilă, dacă prin metode neinvazive (USG, CT) se demonstrează mărirea dimensiunilor renale.

PBR este rezervată cazurilor de proteinurie la bolnavii cu o durată a DZ sub 10 ani în lipsa semnelor menționate la funduscopie și la nefrotomografie, deoarece în astfel de situații adesea se depistează glomerulonefrita primară.

6. Colagenozele

Majoritatea colagenozelor se pot însoți de HTA datorită afectării vaselor (vasculită renală) sau glomerulilor (GN secundară).

Poliarterita nodoasă - exemplu de implicare a ambelor tipuri de leziune. Afectarea renală în PAN foarte frecventă (90%) și deseori determină prognosticul. În aproximativ 2/3 cazuri este antrenat mecanismul ischemic (vasculită necrotizantă a arterelor arcuate și interlobulare cu dilatări anevrismatice, tromboze și infarcte corticale) și în 1/3 cazuri se observă GN necrotizantă și proliferativă în calitate de cauze de HTA. La unii pacienți posibile ambele tipuri de leziune.

HTA poate avea evoluție malignă, uneori cu insuficiență ventriculară stângă acută (o altă cauză a edemului pulmonar poate fi infarctul miocardic din vasculită coronariană), retinopatie și encefalopatie acută.

Diagnosticul sugerat de semnele generale (pierdere ponderală, febră, dureri musculare, polineuropatii) și de afectarea pluriviscerală. Angiografic anevrisme ale arterelor medii în teritoriul renal, hepatic sau intestinal. Decisivă pentru diagnostic depistarea semnelor morfologice ale afecțiunii la biopsia chirurgicală musculocutanată sau transcutană (rinichi, ficat).

7. Insuficiența renală cronică terminală și hemodializa cronică

HTA este frecventă, indiferent de nefropatia generatoare. Mecanisme patogenetice: excesul de volum (absolut sau relativ), activarea sistemului RAA și hiperactivitatea adrenergică. Singurul tratament eficient este hemodializa cronică. Vasodilatatoare directe care nu reduc FG, pot reprezenta un tratament adjuvant.

8. Tuberculoza renală

Se poate manifesta prin HTA, care se instalează pe fondalul unui tablou clinic tipic TBC. HTA cauzată de reducerea țesutului renal funcțional și apariția uropatiei obstructive.

9. Hidronefroza

HTA apare tardiv, când se produce atrofia renală cu deficit funcțional renal. Mecanisme patogenetice: ischemia cu activarea sistemului RAA, reducerea sintezei de prostaglandine de către medulara atrofiată. Tratamentul curativ este chirurgical.

10. Hipoplazia renală congenitală

HTA poate fi unicul simptom. Rinichiul hipoplazic se asociază frecvent cu pielonefrita cronică și în acest caz HTA va fi mai evidentă.

Diagnosticul bazat pe USG, pielografia excretorie și scintigrafia cu izotopi: mișcarea dimensiunilor rinichilor și ale sistemului pielocaliceal. Confirmarea diagnosticului prin arteriografie renală.

11. Tumori renale

Tumori renale renin-secretante sunt hemangiopericitomul (celule juxtaglomerulare) și tumoarea Wilms (nefroblastom). Se manifestă prin HTA rezistentă, hipokaliemie și nivel crescut al reninei plasmatică, în stadiile terminale - cașexie, mărirea abdomenului în volum (crește tumoarea renală), alterarea stării generale.

II. HIPERTENSIUNEA ARTERIALĂ RENOVASCULARĂ

HTA renovasculară aproximativ 1% dintre toate cazurile de HTA, 20% dintre HTA rezistentă la tratament. Poate apărea din oricare tip de leziune a arterelor renale mari sau mici (ateroscleroză, displazie fibromusculară, arterită, tromboză, embolie, anevrism, anomalie de dezvoltare).

Cele mai frecvente și importante clinic sunt afecțiunile de vase mari, deoarece se pot înlătura fizic cu vindecare sau ameliorarea evoluției HTA. Revascularizarea la fel protejează masa renală de atrofia ischemică cu prezervarea funcției renale.

Leziunea (de oricare natură) arterei renale, capabilă să producă scăderea fixată a perfuziei, condiționează majorarea secreției de renină. Creșterea ARP și aldosteronului sunt responsabile de elevarea TA în stadiile inițiale ale HTA renovasculară, iar în faza cronică rolul decisiv al retenției hidrosaline și tonusului simpatic crescut. Deficiența de factori antihipertensivi (PG, medulolipină, kinine) contribuie la HTA.

La 2/3 dintre bolnavii cu HTA renovasculară se depistează leziunea aterosclerotică, în aproximativ 1/3 cazuri - displazia fibromusculară, celelalte leziuni având o pondere neînsemnată.

Stenoza arterei renale de origine *aterosclerotică* mai frecventă la bărbații cu vârsta > 50 ani cu semne de afectare în alte paturi vasculare (cardiopatie ischemică, claudicație intermitentă, insuficiență cerebrovasculară) sau cu FR ai aterosclerozei. Doar în 15% cazuri afectarea aterosclerotică a arterelor renale este izolată. În arterele renale plăcile aterosclerotice adesea sunt excentrice cu localizare ostială sau în segmentul proximal, preponderent pe dreapta. Angiografiile repetate arată tendința clară de progresare a stenozelor aterosclerotice (progresează 40-45% din ele), uneori până la ocluzia completă prin tromboză sau disecție.

Displazia fibromusculară definește un proces de sclerozare și distrofie a arterelor, cel mai frecvent întâlnit în arterele renale (segmentul mediu și distal al arterei renale, bifurcația și ramurile intrarenale), dar observat și în arterele carotide, mezenterice, hepatice, coronare și în alte vase.

Afecțiunea mai frecventă la femeile tinere (B: F = 1: 4-5) și la copii. HTA malignă se dezvoltă mai rar decât în afectarea aterosclerotică. De obicei progresează lent, dar tempoul progresării și complicațiile variază în funcție de tipul morfologic al leziunii.

Aortoarterita nespecifică (boala Takayasu) - afectare granulomatoasă a aortei și ramurilor aortei. Conduce la ocluzii cu dispariția pulsului (la una sau la ambele mâini), scăderea perfuziei cerebrale, cardiace, renale. Mai frecvent afectate femeile la vârsta de 40-50 ani. Clinic astenie și durere musculară la efort, suflu în proiecția arterei subclaviculare, diferență de puls și de TA la mâini, HTA stabilă, rezistentă la tratament, scăderea acuității vizuale. Diagnosticul confirmat prin angiografie și prin examen Doppler.

Tromboza arterei renale sau a ramurilor sale se manifestă prin durere lombară intensivă, acută, macrohematurie, febră, HTA severă. USG evidențiază infarct renal. Angiografic: semnul "amputației".

Nefroptoza

Se întâlnește mai frecvent la femei, preponderent pe dreapta. Semne clinice: durere în regiunea lombară și abdominală deapă, micro-/macrohematurie accentuată de efort, sindrom urinar moderat. La etapele inițiale TA este crescută doar în ortostatism datorită îngustării lumenului arterei la ptoza și rotația rinichiului, ulterior, când ptoza devine permanentă în parenchim au loc modificări proliferative și sclerotice cu stabilizarea HTA.

În *tabloul clinic* al HTA renovasculară lipsesc semnele distinctive. Elemente clinice de orientare a diagnosticului:

- apariția bruscă a HTA la un pacient sub 30 ani sau peste 50 ani;
- HTA malignă/agravarea bruscă a unei HTA cu evoluție anterior benignă;
- răspuns nesatisfăcător la un tratament medicamentos judicios și urmat corect;
- sufluri sistolodiastolice în epigastru (în special, cu iradiere laterală);
- înrăutățirea inexplicabilă a funcției renale la un hipertensiv, care urmează un tratament adecvat;
- apariția azotemiei sub tratamentul cu IECA;
- modificări avansate ale fundului ocular;
- edeme pulmonare repetate;
- leziuni aterosclerotice extensive ale arterelor coronare, cerebrale și periferice la un hipertensiv.
- durere lombară cu debut acut în absența obstrucției ureterale.

În general, HTA este *diastolică severă* sau moderat severă, de obicei, stabilă.

USG cu dopplerografia arterelor renale ca test *screening*. Vizualizarea stenozei și detectarea fluxului accelerat transstenotic. Factori limitanți: gazele abdominale (înregistrări satisfăcătoare în 60% cazuri), posibilă vizualizarea numai segmentului proximal de arteră (astfel că leziunea din displazie fibromusculară se poate scăpa), foarte frecvente variantele anatomice cu mai multe artere renale.

Probele farmacologice cu un inhibitor de ECA sensibile, dar nespecifice în evaluarea pacienților suspecți de HTA renovasculară. Criteriile de pozitivitate a testului: ARP stimulată atinge 12 ng/ml/oră sau crește cu peste 10 ng/ml/oră sau cu 200% față de nivelul inițial.

Dozarea reninei în venele renale pentru a confirma importanța funcțională a leziunii anatomice unilaterale. De rând cu o hipersecreție de renină în rinichiul ischemiat se observă supresia în rinichiul controlateral, ce se dovedește comparând ARP în venele fiecărui rinichi cu cea în vena cavă (evident, mai jos de venele renale). Sensibilitatea testului crește prin repetarea determinărilor ARP în vene după administrarea captoprilului.

Scintigrafia renală sugerează o stenoză de arteră renală dacă de partea bolnavă se înregistrează o întârziere a distribuției vasculare a radiotrasorului. Repetarea investigației la o oră după administrarea a 50 mg captopril (care diminuează presiunea de perfuzie glomerulară de partea rinichiului stenozat) accentuează asincronismul perfuziei renale și, deci, distribuția radiotrasorului.

Arteriografia renală - standardul de aur pentru confirmarea diagnosticului și deciderea tratamentului HTA renovasculară.

Leziunile aterosclerotice în circa 80% cazuri sunt ostiale sau localizate în segmentul proximal al arterei renale. De obicei, au aspectul unor îngustări locale, uneori cu dilatări poststenotice. Semnificative sunt doar leziunile ce ocupă peste 75% din lumenul vascular. În 1/3 cazuri stenozele aterosclerotice sunt bilaterale și atunci mai frecvent HTA este malignă.

Displazia fibromusculară, de obicei, afectează segmentul mediu și distal ale arterei renale și ramurile ei, inclusiv până la arterele segmentare, mai des pe dreapta. În funcție de tipul histologic pe arteriogramă se observă stenoze locale, multifocale și tubulare, deseori asociate cu porțiuni de dilatare anevrismatică ("șirag de mărgel"). Lipsa modificărilor în aorta abdominală este importantă pentru diferențierea de ateroscleroză.

Angiografia RMN tridimensională de contrast cu gadolinium în apnee și tomografia computerizată spiralată de contrast.

Tratament

HTA renovasculară răspunde la tratamentul cu IEC și ARA, însă aceste preparate produc vasoconstricție arteriolară renală și pot agrava starea.

Tratamentul de revascularizare (chirurgical sau angioplastia endoluminală).

U *Subiectul XXXV* ROLITIAZA

1. Generalități

Urolitiază definește prezența calculilor în căile urinare.

Calculii renali - agregate de cristale încorporate într-o matrice proteică.

În funcție de substanța preponderentă în componenta cristalină:

1) calculi calcici (oxalat de calciu, fosfat de calciu) 70-75%;

2) calculi din fosfat amoniaco-magnezian (10-20%);

3) calculi urici (5-10%);

4) calculi cistinici (1%);

5) alte tipuri (5-10%).

Calculi unici, multipli, coraliformi.

2. Epidemiologie

Prevalența în țările dezvoltate 5-15% din populație. Reprezintă a III-a cauză de morbiditate renourinară.

Factori favorizanți: vârsta 20-50 ani, sexul masculin (raport B: F = 3: 1), predispoziția genetică, climatul uscat și călduros, dieta bogată în sare și proteine animaliere și săracă în fibre.

3. Etiopatogenie

Litogeneza. Etapele litogenezei:

1) Hiperconcentrarea cristalozilor în urină prin eliminare urinară crescută de cristalozii sau prin oligurie de durată.

2) Formarea nucleului de condensare (nucleerea):

- omogenă;

- heterogenă (mai frecventă decât cea omogenă) - nucleul de condensare se formează pe un suport preexistent de alt tip.

3) Acțiunea inhibitorilor și promotorilor litogenezei.

Inhibitori: citratul, fosfocitratul, pirofosfatul, magneziul, Pb, Zn, Sn, glicoproteinele urinare acide, glucozaminoglicanii urinari, o serie de polipeptide (litostatine urinare).

Activatori: urostaza, leziunile epitelului urinar, pH urinar (litiaze acide - urică, cistică; litiaze alcaline - fosfat amoniaco-magnezian, fosfat de calciu; litiaze indifere - oxalică), infecția urinară.

Forme etiopatogenice de litiază calcică:

I. *Cu hipercalciurie (30-40% cazuri):*

1) Litiaza calcică idiopatică (sporadică sau familială) 80-85%:

- prin excreție urinară de calciu crescută;

- majorarea absorbției calciului în tubul digestiv;

2) Litiaza calcică secundară 15-20%:

- hiperparatiroidism primar;

- acidoză tubulară distală tip I (sporadică sau familială);

- sarcoidoza;

- exces de vitamina D;

- boala Paget a osului;

- excreție urinară de fosfați majorată (diabet fosfatic).

II. *Fără hipercalciurie:*

1) Cu hiperuricozurie:

- proteine animaliere în exces.

2) Cu hiperoxalurie:

- enterică (enterocolite cronice nespecifice, boala Crohn, rezecții ileale, *by-pass* ileal, enteropatia glutenică);

- dietetică: alimente oxalofore/oxaligene (spanac, căpșuni, țărâțe de grâu, alune, sfecla, ciocolata, ceaiul), vitamina C (peste 1 g/zi);

- metabolică (oxaloze primitive, deficit de vitamina B₁, B₆).

3) Litiaza calcică idiopatică.

Etiopatogenia litiazei fosfat-amoniaco-magnezice (de infecție):

Elementul central în litogeneza este infecția urinară cu germeni ureazo-formatori (*Proteus spp.*, *Pseudomonas spp.*, *Klebsiella spp.*, *Ureaplasma urealyticum*,

Staphylococcus spp., *Streptococcus spp.*). Ureazele scindează urea în amoniac și acid carbonic. În condițiile de pH ridicat, ionii de amoniu cristalizează cu cei de magneziu și fosfat, formând struvita. Dacă sunt antrenați și ionii de calciu, fosfații formează cu aceștia apatită, greu solubilă. Acțiunea ureazelor este fundamentală pentru formarea struvitei. Apariția cristalelor de struvită în urină indică cu certitudine infecția urinară cu germeni ureazo-formatori.

Factorii favorizanți ai litiazei fosfat-amoniaco-magnezice:

1) Infecția (modificare pH urinar, reducerea conținutului de citrat, reducerea peristalticii căilor urinare, formarea de nuclee de precipitare);

2) Modificări de tract urinar (hidronefroza, vezica neurogenă, cateterism urinar prelungit);

3) Alte tulburări metabolice litogene.

Etiopatogenia litiazei urice

1) Hiperuricozuria:

- hiperproducție de acid uric: în caz de aport crescut de purine, deficite enzimice ereditare, neoplazii, anemii hemolitice, psoriasis, anemia Biermer.

- creșterea eliminării renale de acid uric;

- excesul de alcool (crește producția de acid uric și crește uricozuria);

2) pH urinar acid (principalul factor al litogenezei urice);

3) Oliguria.

Etiopatogenia litiazei cistinice

Dereglarea absorbției tubulare a cistinei, determinată genetic, duce la creșterea cistinuriei. Cistina fiind un aminoacid greu solubil, formează calculi. Factorii favorizanți sunt pH acid și oliguria.

Alte tipuri

Litiază iatrogenă, prin precipitarea medicamentului (triamteren, sulfamide) sau metabolitului său (oxipurinol).

6. Anatomie patologică

Prezența calculului. Complicații aseptice. Complicații septice.

7. Tablou clinic

1) LR asimptomatică.

2) LR simptomatică:

- durere

- hematurie izolată

- semne de infecție urinară trenantă

- colică nefretică (calculi mobili)

Colica nefretică - durere ascuțită, violentă, cu debut brusc. Durata câteva minute până la câteva ore. Cedează după trecerea calculului sau după administrarea de analgetice majore. Bolnavul este agitat, caută o poziție antalgică. Durerea cu sediul lombar iradiază antero-inferior, spre fosa iliacă, coapsă, organele genitale externe. Semnul Giordano este pozitiv. Punctele costo-vertebrale și costo-musculare sunt dureroase. Manifestări de însoțire a colicii: tulburări micționale și ale diurezei (polakiurie, anurie, poliurie), tulburări digestive (greață, vomă, diaree, ileus paralytic), tulburări cardio-vasculare (tahicardie, HTA, hTA), hematurie, manifestări generale în infecție asociată (febră, frisoane).

9. Diagnostic

Examenul de urină:

- hematurie cu hematii non-dismorfe;
- cristalurie;
- leucociturie (infecție urinară asociată);
- urocultura.

Hemograma: leucocitoză moderată în cursul colicii chiar și în absența infecției; VSH și reactanții de fază acută cresc (fibrinogenul, PCR, α_2 -globulina).

Ureea și creatinina reflectă funcția renală.

Explorări imagistice

Radiografia renală simplă. Peste 90% din calculi sunt radioopaci (calcici, fosfat-amoniaco-magnezici, cistinici). Depistarea calculilor plasați în bazinet este facilitată de raportarea la patrulaterul Bazy-Moyrand.

Urografia excretorie (UIV) - standardul de aur. Permite depistarea calculilor radiotransparenți. Poziția lor, gradul de obstrucție, existența cauzelor locale ale litiazei. Se indică după 7-10 zile de la încetarea colicii renale.

CT utilă în caz de calculi radiotransparenți, când rinichiul este nefuncționabil.

Ecografia renală.

Pielografia retrogradă.

Scintigrafia renală.

Diagnostic pozitiv

Caracteristicile durerii. Tulburări micționale. Hematurie. Evidențierea calculului prin metode imagistice.

Diagnostic diferențial:

Afecțiuni renale. Pielonefrita, cistopielita. Necroza papilară. Infarct renal. TBC renală. Tumori renale. Stenoze ureterale. Polichistoza renală.

Afecțiuni extrarenale. Colica biliară. Pancreatita acută. Ocluzia intestinală acută. Disecția de aortă. Apendicita acută. Abdomen acut chirurgical. Patologii ginecologice acute.

10. Evaluarea bolnavului litiazic

- 1) Depistarea posibilei cauze a LR (datele anamnestice, boli asociate).
- 2) Stabilirea tipului LR și gradului de activitate metabolică.
 - examenul microscopic direct sau în lumina polarizantă al cristalelor din urină (cristalurie spontană).
 - cristaluria provocată – examinarea cristaluriei în eşantioane de urină emisă spontan într-un interval de 10 ore după o probă de concentrație de 12 ore. Interpretarea rezultatelor se face în raport cu modificările de densitate și pH.
- 3) Analiza calculului:
 - microscopie în lumină polarizantă;
 - cristalografie în raze X;
 - spectroscopie infraroșie.
- 4) Determinări biochimice în sânge:
 - Ca^{2+} , K^+ , Na^+ , Cl^- , bicarbonat, acid uric, uree, creatinină, fosfataza alcalină, proteine.
- 5) Determinări urinare:
 - volum (24 ore), pH, proteinurie, calciu, fosfat, oxalat, citrat, acid uric, xantină, cistină, uree, creatinină.
- 6) Urografie excretorie, examenul sedimentului urinar, cristaluria provocată, urocultura, testul la cistină.

11. Evoluție

LR netratată este recidivantă. Circa 80% din calculi sunt eliminați fără intervenție medicală.

Complicații mecanice: colica nefretică, IRA obstructivă (pe rinichi unic). Hidronefroză.

Complicații septice: piuria asimptomatică, pielonefrita, urosepsis.

Complicații renale: HTA secundară, IRC.

12. Tratament

Tratamentul colicii renale

AINS: diclofenac, indometacină, ibuprofen.

Antalgice: metamizol, tramadol.

Antispastice musculotrope: papaverină, drotaverină.

Parasimpatolitice: atropină, butilscolamină.

Contraindicate în colica renală: lichide în exces, diuretice, parasimpatometice.

Pasajul de sinestătător al calculilor cu diametrul $< 4 \text{ mm}$ are loc în 80% de cazuri. Calculii cu diametru mai mare necesită înlăturare activă.

Indicații pentru înlăturarea activă:

- diametrul calculului $> 7 \text{ mm}$;
- durerea nu poate fi controlată;
- obstrucției se asociază infecția;
- rinichi unic cu obstrucție;
- obstrucție bilaterală;
- riscul pionefrozei, urosepsisului.

Tratament urologic

Litotripie extracorporală.

Nefrolitotomia percutană.

Uretero(nefro)scopia retrogradă.

Intervenții chirurgicale deschise.

13. Profilaxie

A. Alimentație echilibrată.

B. Aport de lichide (1,5-3,0 l/zi) adecvat pierderilor renale (volumul urinar peste 2 litri/zi) și extrarenale.

C. Tratamentul urostazei.

D. Tratamentul patologiilor favorizante LR: endocrinopatii, boli metabolice, boli intestinale, pancreatice, hepatobiliare.

- hiperoxaluria idiopatică - administrarea dozelor mari de piridoxină;

- forma enterică a hiperoxaluriei - administrarea de calciu *per os* în doze mari (800-1200 mg/zi); aportul crescut de calciu scade incidența LR prin formarea în intestin a oxalatului de calciu insolubil, neabsorbabil;

- hipercalciuria idiopatică - aport crescut de lichide, diuretice tiazidice, limitarea sării;

- în litiaza cistică și cea urică - regim hipoproteic.

TULBURĂRI HIDROELECTROLITICE

ÎN BOLILE RENALE

Subiectul XXXVI

I. HIPERCALCIEMIA

1. Definiție

Majorarea calciemiei peste $2,6 \text{ mmol/l}$ (se ține cont de nivelul albuminemiei și de pH). Valoarea calciului plasmatic ionizat peste $1,3 \text{ mmol/l}$ afirmă hipercalcemia.

2. Homeostazia calciului

Calciul - cationul cel mai abundent din organism (circa 1 kg la adult): 99% în țesutul osos (în special sub formă de fosfat) și 1% extraosos (1 g în lichidul extracelular, 11 g în țesuturile moi).

Calciul plasmatic (nivel normal $2,3-2,6 \text{ mmol/l}$) în proporție de 45% este legat cu albuminele, 5% formează complexe cu alți ioni și celelalte 50% ($1,2-1,3 \text{ mmol/l}$) se află în forma ionizată liberă.

Hormonul paratiroidian (PTH) acționează pe osteoclaste (sporește resorbția osoasă), pe intestin (stimulează absorbția digestivă a calciului) și pe tubii renali (crește reabsorbția calciului, crește excreția fosfaților). În plus mai stimulează formarea $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$.

$1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ acționează pe resorbția osoasă, stimulează absorbția digestivă a calciului.

Calcitonina inhibă resorbția osoasă, crește excreția calciului (dar nu modifică nivelele normale ale calciului).

3. Manifestările hipercalcemiei

Sunt inconstante, hipercalcemia poate fi latentă atunci când este moderată (sub 3,1 mmol/l) sau instalată lent.

Digestive: anorexie, grețuri, vomă, constipații, dureri abdominale (simulează afecțiuni chirurgicale).

Neurologice: astenie fizică și psihică, uneori manifestări psihoneurologice importante (obnubilare, comă hipotonică, mai rar convulsii sau semne simulând o leziune cerebrală de focar).

Renale: poliurie prin tulburări de concentrare a urinei, acidurie (contribuie la instalarea alcalozei metabolice). Foarte frecvent se poate instala deshidratarea (extracelulară, celulară sau globală) prin asocierea de pierderi digestive la poliurie.

Cardiace: scurtarea intervalului QT (examenul ECG obligatoriu), tulburări de ritm. Riscul de stop cardiac este deosebit de mare la pacienții cu hipokaliemie și/sau tratați cu digitalice.

Calcificări viscerale și urolitiaza apar în hipercalcemia cronică, care poate contribui la apariția ulcerărilor gastrointestinale și a pancreatitelor.

Insuficiența renală este frecventă, funcțională (prin deshidratare) sau organică (nefrocalcinoză sau urolitiază).

4. Mecanisme și cauze principale

1. Hiperabsorbție intestinală a calciului

- ingerare excesivă a sărurilor de calciu (consum de lactate și de antacide).

- hipervitaminoză D prin:

a) intoxicație medicamentoasă, în special la bolnavii dializați;

b) creșterea producerii de $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ în boli granulomatoase (sarcoidoza, tuberculoza, berilioza și unele limfoame maligne).

2. Exagerarea resorbției osoase a calciului

- hiperparatiroidism primar (adenom sau hiperplazie). Se asociază hiperabsorbția intestinală a calciului și creșterea reabsorbției tubulare renale a calciului (ultima fiind contracarată prin majorarea cantității de calciu filtrate glomerular). Fosforemia este scăzută.

- hiperparatiroidism terțiar din insuficiență renală cronică (fosforemia este crescută).

- în cancere:

a) metastaze osoase; hipercalcemia consecință a lizei osoase tumorale în metastazele de cancere viscerale, mielomul multiplu (cauză frecventă), mai rar limfoame și leucemii.

b) secreție tumorală de substanțe ce sporesc resorbția osoasă (hipercalcemii

paraneoplazice; întâlnite frecvent): peptide imunologic sau funcțional apropiate de PTH, alți factori ce activează osteoclaștii (IL 4).

- hipertiroidism;

- imobilizarea îndelungată (cu atât mai mult la subiecții tineri, în cadrul bolii Paget a osului sau la administrarea de tiazidice, care micșorează calciuria).

3. *Hiper calciemii cu mecanism neelucidat*

- intoxicația cu vitamină A;

- insuficiența suprarenaliană;

- hiper calciemia idiopatică a copilului.

5. **Tratament**

1. *Tratamentul etiologic* practicat de fiecare dată când este posibil: paratiroidectomie, chimioterapia mielomului.

2. *Tratamentul simptomatic:*

- reducerea aportului de calciu (refuzul de la lactate); rareori eficientă luată aparte, adeseori inaplicabilă.

- corecția deshidratării; condiție obligatorie pentru asigurarea eficienței măsurilor de mai jos.

- corticoterapia (prednisolon 100 mg/zi) reduce calciemia, diminuând absorbția intestinală a calciului; prin urmare, este deosebit de indicată în sarcoidoză și în intoxicațiile cu vitamină D; la fel eficientă în hiper calciemiile prin resorbție osoasă din cancer și din hiperparatiroidism.

- majorarea excreției calciului (furosemid 100 mg la fiecare 2-4 ore); necesară monitorizarea în serviciul ATI pentru compensarea pierderilor hidroelectrolitice.

- calcitonina i.v. (efect potențat de CS);

- bifosfonați i.v. (fără efecte adverse importante); în special indicate în hiper calciemiile din malignități.

- în caz de insuficiență renală marcată dializa cu soluții având conținut redus de calciu (hemodializa mai eficientă față de dializa peritoneală).

II. HIPOCALCIEMIA

Concentrația serică a calciului sub 2,1 mmol/l (pericol letal la valori sub 1,5 mmol/l).

1. **Manifestările hipocalciemiei**

Tetanie (semnul Chvostek pozitiv, semnul Trousseau pozitiv), spasme musculare (laringospasm, bronhospasm, colică biliară), alterarea statutului mintal, HTA, insuficiență cardiacă. ECG: alungirea intervalului QT, tulburări de conducere intraventriculară, aritmii ventriculare.

2. Mecanisme și cauze principale

1. Scăderea absorbției intestinale a calciului

- aport alimentar redus.

- hipovitaminoză D prin dietă deficitară, malabsorbție, lipsa expunerii la soare, anticonvulsivante, insuficiența renală cronică (diminuarea 1-hidroxilării a 25-hidroxi-vitaminei D), alcoolism, boli hepatice (diminuarea 25-hidroxilării a vitaminei D).

2. Scăderea resorbției osoase a calciului

- hipoparatiroidism primar (genetic, chirurgical, prin iradiere cervicală, prin infiltrație neoplazică):

3. Reducerea cantității de calciu extracelular

- metastaze osoase osteoblastice (cancer de prostată, de glandă mamară).

- pancreatita acută (saponificarea grăsimilor).

- încărcarea cu citrat (hemotransfuzii).

4. Altele

- hiperfosfatemia.

- hipomagnezemia.

Manifestările hipocalciemiei depind de concentrația plasmatică a calciului ionizat liber, astfel că modificarea legăturii calciului cu proteinele poate influența simptomatologia. Alcaloza majorează afinitatea albuminelor pentru calciu, prin aceasta diminuând concentrația calciului ionizat. Majorarea albuminei totale la fel poate reduce concentrația calciului ionizat.

3. Tratament

- aport alimentar crescut (lapte, produse lactate); rareori eficientă luată aparte, adeseori inaplicabilă.

- corecția cauzelor identificabile (anticonvulsivante, diuretice de ansă *etc.*).

- în urgență calciu intravenos.

- calciu oral (eventual cu vitamină D).

III. HIPONATREMIA

1. Generalități

Definită prin concentrația plasmatică a natriului sub 135 *mmol/l*, dar manifestată clinic de la valori sub 130 *mmol/l*.

Tulburare foarte frecventă (în 5% din ionogramele de rutină).

Hiponatremia și *hiposmolalitatea* obișnuit sunt sinonime. Hiponatremia cu hiposmolalitate plasmatică sub $280 \text{ mOsm/kgH}_2\text{O}$ este însoțită de hiperhidratare celulară prin deplasarea apei din spațiul extracelular spre interiorul celulelor.

Hiponatremia *nu este* însoțită de hiperhidratare celulară (hiponatremie fără hiposmolalitate) doar în 2 cazuri:

- *hiponatremia falsă din cadrul hiperproteinemiilor* majore (peste 100 g/l în mielomul multiplu sau în boala Waldenstrom) sau hiperlipoproteinemiilor cu lactescența serului (hipertrigliceridemii). În aceste condiții proteinele și lipoproteinele "ocupă" o parte mult mai mare a volumului plasmatic față de normal (1 ml volum pentru fiecare gram de proteine). Astfel, în cazul hiperproteinemiei de 120 g/l volumul apei într-un litru de plasmă este de doar 880 ml ; iar natremia determinată la 128 mmol/l reprezintă de fapt o concentrație normală a sodiului pe 1 litru (sau 1 kg) de apă: $128:0,88=145 \text{ mmol/l}$. În aceste circumstanțe osmolalitatea plasmei este normală și volumul lichidului intracelular este normal.

- *hiperglicemiile instalate rapid și netratate*, care stau la baza hiperosmolalității plasmatică ($5,5 \text{ mOsm}$ pentru 1 g glucoză), în timp ce la normal glucoza pătrunde liber în celule și nu exercită presiune osmotică. (Perfuzia rapidă și excesivă de manitol poate provoca aceleași tulburări). În aceste circumstanțe osmolalitatea plasmei este crescută și hiponatremia se însoțește de o deshidratare intracelulară.

2. Manifestările clinice de deshidratare celulară

Pacienții pot rămâne asimptomatici (cei cu insuficiență cardiacă sau ciroză).

În cazurile simptomatice manifestările sunt date de edemul cerebral. Manifestările cu atât mai pregnante cu cât hiponatremia este mai severă și instalată rapid.

Digestive: grețuri, vomă, repulsia pentru apă (în cazurile cu volumul extracelular normal sau crescut) sau sete (în cazurile asociate cu deshidratare extracelulară).

Neurologice: torpoare, confuzie mintală, crampe musculare, eventual agitație sau delir, comă, convulsii generalizate (agravează prognosticul vital).

3. Mecanisme, clasificare, cauzele principale

Trei mecanisme principale (adeseori combinate) explică majoritatea cazurilor de hiponatremie:

- secreția persistentă de hormon antidiuretic (ADH) în cantități sporite (peste 4 pg/ml), astfel că creșterea ADH plasmatic nu poate servi la diferențierea diverselor cauze de hiponatremie.

- ingestia cronică, adesea abundentă, de apă.

- formarea de urini hipertonică (raportul U/P osmol $> 1,5$) sau aproape izotonice (raportul U/P osmol = 1).

Ultima caracteristică semnalează o tulburare a capacității de diluție a urinei, rinichiul fiind incapabil să pozitiveze suficient *clearance*-ul apei libere. Adultul sănătos este capabil să coboare osmolalitatea urinară la 60-70 *mOsm/kg H₂O*, ceea ce permite excreția a 12-15 l de apă liberă pe zi. În consecință, hiponatremiile datorate ingestiei abuzive de lichide sunt foarte rare (la bolnavii psihici ce consumă peste 10-15 l/zi; se mai pot observa la un aport zilnic de 4-5 l la persoanele cu o rație alimentară foarte restrânsă, datorită căreia excreția urinară cotidiană scade sub 400 *mOsm* în loc de 900-1000 *mOsm* la normal).

Formula de calcul a osmolalității *plasmatice*:

$$P_{\text{osm}} = 2[\text{Na}^+] + \text{ureea plasmatică} + \text{glucoza plasmatică}$$

Formula de calcul a osmolalității *urinare* reieșind din densitate:

$$U_{\text{osm}} = (\text{Densitatea urinară} - 1000) \times 40.$$

Stările hiponatremice pot fi cel mai bine evaluate prin aprecierea volumului lichidului extracelular, care poate fi:

1. scăzut (hipovolemie), (capitalul sodic total scăzut);
2. crescut (hipervolemie), (capitalul sodic total crescut);
3. normal (euovolemie), (capitalul sodic total normal).

1. Hiponatremia fără modificări clinic detectabile ale volumelor extracelulare (hiponatremia euvoletică): sindromul Schwartz-Barter (SIADH) și sindroamele înrudite

Reprezintă forma cea mai frecventă de hiponatremie (45% din hiponatremiile întâlnite la pacienții spitalizați).

Manifestări

Aceste sindroame sunt consecința unei hipersecreții inadecvate de ADH (mai rar consecința sporirii acțiunii ADH asupra receptorilor la nivelul tubilor renali). Secreția de ADH "inadecvată" semnificând independența ei de stimulii volemici (pacienții nu prezintă hipovolemie) sau tensionali (TA normală) - sindromul de secreție inadecvată a hormonului antidiuretic (SIADH).

În faza inițială a acestor tulburări se atestă o oligurie hipertonică (raport U/P osmol peste 2, natriureza peste 100 *mmol/l*). După constituirea sindromului (stadiul stabil) raportul U/P osmol se apropie de 1 și natriureza devine egală cu aportul de sodiu.

Două semne biologice esențiale pentru diagnosticarea sindromului Schwartz-Barter: diminuarea marcată a uricemiei (sub 140 $\mu\text{mol/l}$) și a ureei plasmaticice (sub 2 *mmol/l*) din cauza diminuării reabsorbției tubulare a acestor substanțe. RFG normală sau ușor sporită.

Cauzele principale

1. sindromul Schwartz-Barter:
 - carcinomul bronhopulmonar cu celule mici (cauza cea mai frecventă);

- alte neoplasme (cancer de pancreas, timom, tumori cerebrale, tumori ORL);
- afecțiuni neurologice: meningita, sindromul Guillain-Barré, porfirie;
- medicamente ce stimulează secreția de ADH sau acțiunea periferică a hormonului: antineoplazice (vincristina, ciclofosfamidul), clorpropamida, carbamazepina.

2. Endocrinopatii:

- hipotiroidism;
- insuficiența suprarenaliană;
- panhipopituitarism.

Tratament

- restricție hidrică riguroasă (aport total 300-400 ml/zi); uneori suficientă în cazurile moderate;
- diuretice de ansă intravenos (în cazurile severe) cu compensarea pierderii de săruri prin soluții hipertone;
- demeclociclina (acțiune anti-ADH).

2. Hiponatremie cu hiperhidratare extracelulară (hiponatremie hipervolemică)

Reprezintă aproximativ 25% dintre pacienții hiponatremici spitalizați.

Manifestări

Sunt crescute sodiul și cantitatea de apă în organism (retenția hidrică predomină). Edeemele sunt elementul constant (edeme periferice, colecții în seroase sau anasarca).

Cauzele principale

1. Aceleași cauze ca și pentru edemele fără hiponatremie: ciroza hepatică, insuficiența cardiacă dreaptă sau globală, SN. În aceste cazuri debitul urinar este scăzut, osmolalitatea urinară este crescută, natriureza de regulă este mică (sub 10 mmol/l), raportul Na^+/K^+ subunitar. Hipersecreția de ADH constatată în aceste cazuri este condiționată de scăderea volumului sanguin adevărat sau "eficace". Aproape constant există o sete persistentă cauzată de hiperangiotensinemie.

2. Aport hidrosalin excesiv la un pacient cu IRC avansată (RFG sub 25 ml/min). Cu toate că în aceste cazuri urinile vor fi abundente și hipotonice, hiponatremia este cauzată de o diminuare a capacității de excreție a apei libere, deoarece clearance-ul apei libere nu poate depăși 15% din rata filtrării glomerulare (de exemplu 3 litri pentru RFG de 15 ml/min). Pot apărea edemele viscerale.

Tratament

- restricție hidrică riguroasă (aport total 300-400 ml/zi) și restricție sodică riguroasă;
- diuretice de ansă (furosemid, acid etacrinic, bumetanid) practic în toate cazurile (inițial pe cale i.v.);
- demeclociclina (acțiune anti-ADH).

3. Hiponatremie cu volum extracelular scăzut (hiponatremie hipovolemică)

Reprezintă aproximativ 25% dintre pacienții hiponatremici spitalizați.

Manifestări

Capitalul sodic total este redus, relativ mai important față de cantitatea totală de apă. Manifestările sunt cele din hiponatremie combinate cu cele din deshidratare extracelulară (hipovolemie). Hiponatremia se explică prin hipovolemie, care pe de o parte stimulează secreția de ADH, iar pe de altă parte provoacă senzația de sete prin sporirea angiotensinemie (care este provocată de majorarea activității reninei plasmatic). În multe cazuri aportul excesiv de apă sau de soluții cu conținut redus de sodiu este iatrogen (perfuzii cu soluții de glucoză).

Circumstanțele de apariție

Aceleași ca și pentru hipovolemia izolată.

1. pierderi extrarenale de sodiu și apă (natriureza joasă sub 10 mmol/l, debitul urinar sub 500 ml/zi, osmolalitatea urinară crescută cu U/P osmol peste 1,5):

- pierderi cutanate (transpirații abundente);
- pierderi digestive: vomă, aspirație gastrică prost compensată, diaree, ocluzie intestinală acută, pancreatită, peritonită;

2. pierderi renale de sodiu și apă (natriureza peste 30 mmol/l):

- nefropatii interstițiale cronice, polichistoza în cazul unui regim hiposodat excesiv;

- insuficiență suprarenaliană acută;

- tratament cu diuretice de ansă sau tiazidice (cauză foarte frecventă, în special la vârstnic).

Relația inversă dintre severitatea hiponatremiei și gradul hipovolemiei: ingestia abundentă de apă tinde să corijeze hipovolemia, dar cu prețul unei reduceri și mai importante a natriemiei și a osmolalității extracelulare (în unele cazuri de tratament diuretic intensiv se pot observa hiponatremii severe, chiar sub 115 mmol/l, cu o volemie aproape normală). În absența anamnezelor exacte diferențierea de SIADH este foarte dificilă (*se bazează pe indicii ureei plasmatic și uricemiei, care sunt majorați în cazul utilizării excesive a diureticelor*).

Tratament

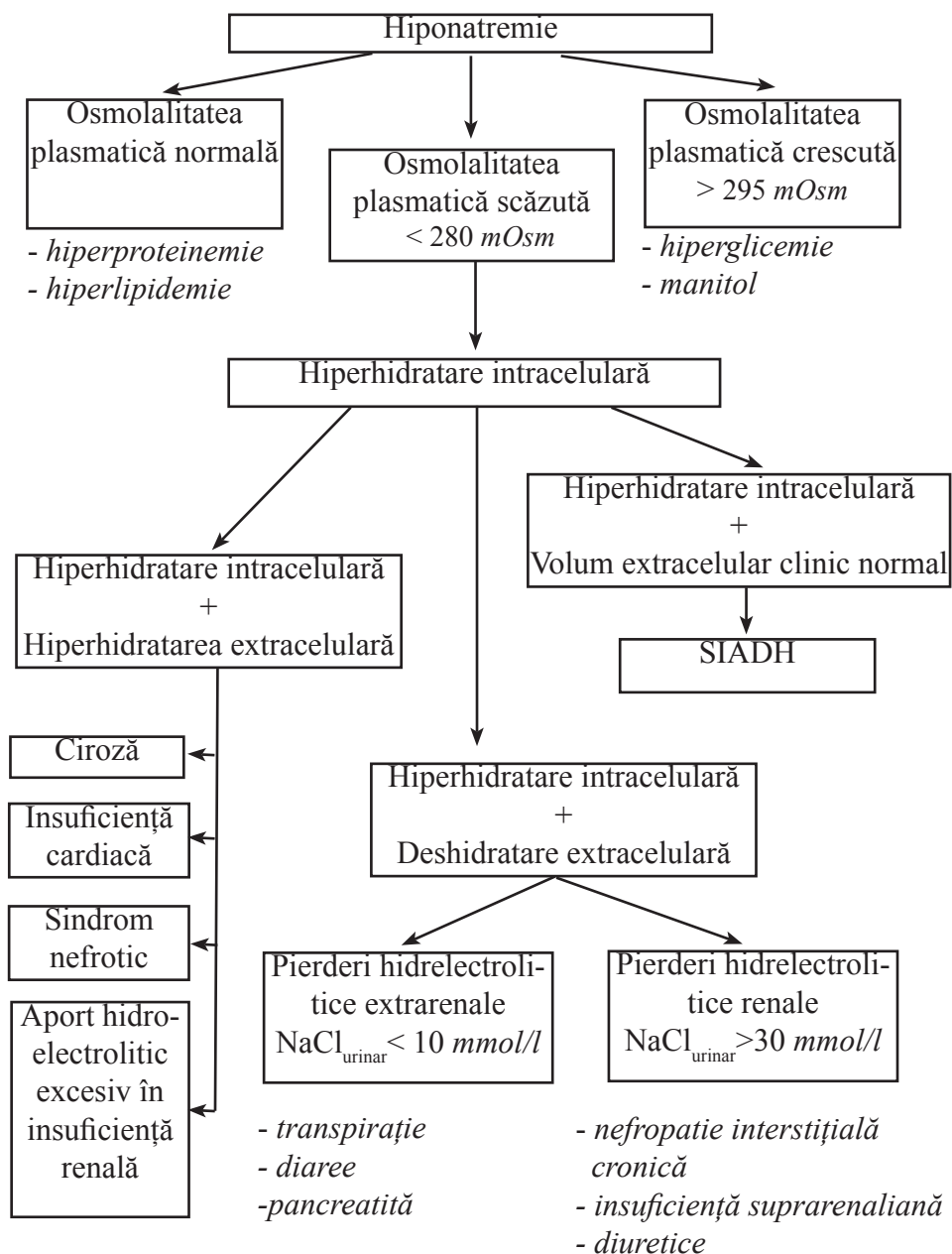
- aport de NaCl *per os* în asociere cu restricție hidrică în funcție de nivelul hiponatremiei și manifestările clinice;

- în hiponatremia importantă (sub 115 mmol/l, tulburări psihice) soluții de NaCl hipertone intravenos.

4. Algoritmul diagnostic în hiponatremie

IV. HIPERKALIEMIA

Hiperkaliemia - stare clinică caracterizată prin creșterea valorilor serice ale kaliului peste 5,0 mmol/l.



1. Etiopatogenie

Aportul excesiv (aditivi alimentari, administrare terapeutică, alimentare parenterală neechilibrată) - mecanism rar de instalare a hipokaliemiei datorită excreției eficiente a K^+ la nivelul rinichilor, intestinului și transferului intracelular al acestuia. Astfel aportul excesiv de K^+ poate determina hiperkaliemie doar la persoanele cu dereglarea excreției renale sau a *shift*-ului (transferului) intracelular al acestuia.

Excreția micșorată - mecanism de bază al hiperkaliemiei, în special când se asociază cu aportul sporit al acestui element. Cauze majore: insuficiența renală terminală, medicamente (diuretice economizatoare de potasiu, IECA, AINS, trimetoprim, heparina, ketoconazol, ierburi), acidoza tubulară tip IV (DZ, obstrucția parțială a căilor urinare, sindrom Adisson), anomalii ale metabolismului steroidian (deficit de 21-hidroxilază, 11- β -hidroxilază), anomalii ale receptorilor pentru mineralocorticoizi (pseudohipoaldosteronism tip I), sindrom Gordon (pseudohipoaldosteronism tip II).

Transferul din spațiul intracelular spre cel extracelular - mecanism rar de instalare a hiperkaliemiei, dar care poate exacerba hiperkaliemia de altă genă. În acest caz are loc depolarizarea membranei celulare ceea ce permite ionilor de K^+ să părăsească spațiul celular. Implicarea acestui mecanism poate avea loc în: hiperosmolaritate, insuficiență de insulină sau rezistență la insulină, rabdomioliză, distrucții ale tumorilor, administrarea de succinilcolină, β -blocante neselective, intoxicație cu digitale.

Hiperkaliemie falsă: hemoliza probei de sânge, tergiversarea examenului de laborator, trombocitoză.

2. Tablou clinic

Simptomele sunt nespecifice, fiind date de alterarea funcției mușchilor scheletici sau a miocardului (care poate fi fatală). Astenie, oboseală, uneori paralizie musculară severă, dispnee, palpitații, durere toracică.

La examenul fizic bradicardie, tahipnee, diminuarea forței musculare, paralizii musculare, abolirea sau dispariția reflexelor tendinoase.

3. Examen paraclinic

Aprecierea funcției renale: ureea, creatinina, *clearance*-ul creatininei

Dozarea K^+ , Na^+ în urină și a osmolalității urinare. Valorile K^+ sub 20 mmol/l confirmă alterarea funcției excretorii a rinichiului, iar cele peste 40 mmol/l o infirmă. În același timp valoarea absolută a concentrației K^+ , fiind direct proporțională cu osmolalitatea urinei, poate fi artificial majorată, astfel încât este necesară calcularea *gradientului transtubular al kaliului* (GTTK), care permite ajustarea concentrației K^+ în corespundere cu presiunea osmotică a urinei.

$$GTTK = (K^+_{\text{urinar}} \times P_{\text{osm}} \text{ a plasmiei}) / (K^+_{\text{seric}} \times P_{\text{osm}} \text{ a urinei})$$

O valoare mai mare de 7 confirmă o pierdere semnificativă a K⁺ la nivel renal, iar una mai mică de 3 o infirmă. Testul este veridic doar pentru cazurile în care osmolalitatea urinei este mai mare decât cea plasmiei.

Analiza generală a sângelui în vederea depistării semnelor de hemoliză (anemie, reticulocitoză, anomalii morfologice ale eritrocitelor), leucocitozei, trombocitozei ca și cauze de hiperkaliemie falsă.

Glicemia, LDH, ALT, acidul uric, bicarbonatul, gazele sangvine, CPK. La necesitate - cortisolul, renina, aldosteronul.

ECG

Modificările ECG în caz de hiperkaliemie nu corelează cu gradul de severitate a acesteea. Pot fi depistate următoarele schimbări: unde T înalte, alungirea intervalului PR, lărgirea complexului QRS, dispariția undei P, aspect sinusoidal al ECG, bloc sinusal.

4. Tratament

Medicația vizează corijarea cauzei dezechilibrului electrolitic - micșorarea aportului de K⁺, reevaluarea medicației administrate (IECA, diuretice economizatoare de K⁺ etc.), sporirea excreției K⁺ (diuretice de ansă).

În cazul hiperkaliemiei severe chiar în lipsa manifestărilor cardiotoxice se vor efectua măsuri terapeutice de urgență:

- intravenos gluconat de calciu (10%) - cu rol cardioprotector și nu de micșorare a nivelului K⁺;
- insulină (20 U) în asociere cu glucoză 40% (50 ml) - duce la migrarea K⁺ în spațiul intracelular;
- administrare de β-adrenomimetice (salbutamol inhalator);
- rezine *per os* sau în clistere în caz de vomă;
- hemodializă, dializă peritoneală.

V. HIPOKALIEMIA

Starea clinică dată de micșorarea concentrației serice a kaliului mai jos de valorile normale.

1. Etiopatogenie

Hipokaliemia poate fi consecința:

- Aportului scăzut al K⁺. Cauză rară, posibilă în cazul: persoanele vârstnice cu dificultăți de masticăție și deglutiție, alimentație parenterală îndelungată săracă în K⁺, alimentație carențială, alcoolism.

- *Pierderii sporite* de kaliu. Cea mai frecventă cauză de hipokaliemie, în special când se asociază cu un aport redus al acestui electrolit. Pierderile de K^+ se pot realiza la nivel renal sau la nivelul tractului gastrointestinal:

-- exces endogen de mineralocorticoizi: boala Cushing, hiperaldosteronism primar (adenom suprarenalian); hiperaldosteronism secundar (depleție volemică, ciroză hepatică, insuficiență cardiacă congestivă, vomă); carcinom adrenocortical, tumori producătoare de adrenocorticotrop, deficit congenital de 11- β -hidroxilază sau 17- α -hidroxilază;

-- hiperreninemie (stenoza arterei renale);

-- exces exogen de mineralocorticoizi: terapia cu CGS, acid glicirizic, acidoza tubulară tip I și II, hipomagneziemia;

-- sindroame congenitale: Bartter, Gitelman, Liddle;

-- diureza osmotică (manitol, hiperglicemie);

-- vomă, diaree;

-- medicamente: diuretice (de ansă, tiazidice, anhidraza carbonică), amfotericina B, gentamicina, cisplatina;

- *Transferului din spațiul extracelular spre cel intracelular*. Frecvent se asociază excreției sporite de K^+ , poate apărea episodic având o evoluție autolimitantă.

-- alcaloză metabolică sau respiratorie;

-- administrare de insulină sau glucoză;

-- stimulare beta-adrenergică;

-- paralizie hipokaliemică tranzitorie.

2. Tablou clinic

Simptome nespecifice manifestate în special la nivelul mușchilor și cordului. Astenie, constipație, dispnee, crampe musculare, palpitații. La examenul fizic tahicardie, tahipnee, HTA sau hTA în dependență de cauza dezechilibrului electrolitic, micșorarea forței musculare (rareori până la paralizie flască), abolirea sau dispariția reflexelor tendinoase.

3. Examenul de laborator

Aprecierea K^+ urinar - test crucial pentru diferențierea mecanismului patogenic al hipokaliemiei. Concentrația sporită a K^+ ($> 40 \text{ mmol/l}$), într-o probă de urină, confirmă cauza renală a hipokaliemiei, concentrația scăzută ($< 20 \text{ mmol/l}$) orientează diagnosticul diferențial spre: un aport scăzut, transfer spre spațiul intracelular, pierderi de K^+ la nivelul tractului gastrointestinal.

Concentrația kaliului urinar trebuie dozată concomitent cu cea a natriului, astfel o concentrație scăzută a ambilor ioni sugerează hiperaldosteronismul secundar. De asemenea, valorile urinare ale K^+ se vor interpreta în corelație cu osmolalitatea urinei, calculându-se GTTK. (vezi *Hiperkaliemia*).

Dozarea electroliților serici (Na^+ , K^+ , Mg^{2+} , HCO_3^-), ureei, creatininei, glicemiei.

Valorile serice scăzute ale Na^+ sunt cauzate fie de administrarea diureticelor, fie de pierderi semnificative la nivelul TGI. Valorile crescute pot fi datorate diabetului insipid secundar hipokaliemiei (atunci ultima este una de durată) sau hiperaldosteronismului primar, în special în cazul asocierii cu HTA.

Hipokaliemia frecvent este însoțită de hipomagneziemie, astfel încât corijarea dezechilibrului kaliului nu se reușește fără restabilirea concentrației normale a magneziului.

Concentrația scăzută a bicarbonatului ar putea fi dată de acidoză tubulară, diaree, administrarea de anhidrază carbonică. Valorile crescute ale HCO_3^- se datoresc hiperaldosteronismului primar sau secundar, fie unor sindroame congenitale (Barter, Gitelman, Liddle).

La necesitate se testează concentrațiile serice ale reninei, aldosteronului, cortisolului, concentrația în urina de 24 ore a aldosteronului, cortisolului, K^+ , Na^+ , examenul imagistic al hipofizei, suprarenalelor.

Modificări ECG: micșorarea amplitudinei undei P, apariția undei U, tahiaritmii atriale sau ventriculare.

4. Tratament

Se vor stopa pierderile de potasiu la nivel renal și intestinal, precum și alte cauze ale dezechilibrului electrolitic.

Restabilirea concentrației normale a K^+ în cazul unor hipokaliemii ușoare (peste $2,5 \text{ mmol/l}$, clinic asimptomatice) se va efectua prin administrarea *per os* a preparatelor de K^+ (80 mmol/24 ore). În cazul hipokaliemiei severe (sub $2,5 \text{ mmol/l}$, clinic simptome grave) se vor administra parenteral în perfuzie, cu maximă precauție, soluții de K^+ , nedepășind 20 mmol/oră , și o concentrație a soluției nu mai mare de 40 mmol/l . Nu se va administra K^+ în caz de oligurie și niciodată în bolus.

Se vor corecta hipomagneziemia și dezechilibrele acido-bazice.

TULBURĂRILE ECHILIBRULUI ACIDO-BAZIC

Subiectul XXXVII

I. GENERALITĂȚI

1. Definiții

Tulburările echilibrului acido-bazic (EAB), acidoza și alcaloza, definesc modificări (în asocieri diverse) ale concentrațiilor sanguine de ioni H^+ , de bicarbonat și de acid carbonic, ultimele două fiind direct dependente de presiunea parțială a CO_2 în sânge ($PaCO_2$).

Relația dintre cele 3 variabile ale sistemului tampon bicarbonat/acid carbonic este descrisă de ecuația Henderson-Hasselbalch:

$$pH = pK_a + \log \frac{[HCO_3^-]}{[H_2CO_3]}$$

pH-ul este logaritmul (în baza 10) negativ (cu semnul minus) al concentrației ionilor de H^+ . În sângele arterial această concentrație la normal este de 40 ± 2 *nanomol/l* (10^{-9} *mol/l*), respectiv un pH de 7,40 ($\pm 0,02$).

Dacă se cunosc două din cele trei variabile ale ecuației, se poate calcula a treia variabilă, ceea ce permite evaluarea tulburărilor EAB.

Concentrația acidului carbonic [H_2CO_3] nu poate fi măsurată direct, ea poate fi estimată din presiunea parțială a CO_2 ($PaCO_2$) și coeficientul de solubilitate a CO_2 la temperatură și pH cunoscute. La o temperatură normală de $37^\circ C$ și un pH de 7,4, $PaCO_2$ este 40 *mm Hg*, coeficientul de solubilitate este 0,03 și pK_a (constanta de solubilitate) este 6,1.

$$pH = 6,1 + \log \frac{[HCO_3^-]}{0,03 \times PaCO_2}$$

Concentrația bicarbonatului [HCO_3^-] la normal este de aproximativ 24 *mmol/l*.

$$pH = 6,1 + \log \frac{24}{0,03 \times 40}$$

$$pH = 6,1 + \log \frac{24}{1,2} = 6,1 + \log 20 = 6,1 + 1,3 = 7,4$$

Pentru a evalua starea echilibrului acido-bazic este necesară gazimetria și dozarea electroliților plasmei. De obicei, se prelevează sânge arterial; în situațiile în care aceasta nu este posibil se va ține cont de:

- pH-ul sângelui venos este cu 0,03-0,04 mai mic față de pH-ul sângelui arterial;
- PCO_2 este cu 7-8 *mm Hg* mai mare în sângele venos;
- HCO_3^- cu 2 *mmol/l* mai mare în sângele venos (excepție stopul cardiorespirator).

2. Bilanțul ionilor de hidrogen

Zilnic în organism produse circa 1 *mmol/kgc* de acizi nevolatili (H^+) și volatili (CO_2). Nivelul constant al pH-ului ($7,4 \pm 0,02$) asigurat de: sistemele tampon intra- și extracelulare, eliminarea CO_2 pe cale pulmonară și a H^+ prin excreție renală.

Rinichiul contribuie la homeostazia acido-bazică prin:

- reabsorbția bicarbonatului filtrat/generarea de bicarbonat nou;
- excreția urinară de H^+ sub 3 forme: 1) ioni H^+ liberi (determină pH-ul urinei); 2) aciditate titrabilă (în sistemele tampon, în special tamponul fosfat); 3) ionul de amoniu (NH_4^+), care reprezintă principala formă de excreție a H^+ (2/3 din cantitatea totală) și forma cea mai adaptabilă (se poate majora de 6-8 ori în caz de acidoză metabolică extrarenală).

Din ecuația Henderson-Hasselbalch

$$pH = 6,1 + \log [HCO_3^-]/0,03 \times PaCO_2$$

se vede că pH-ul depinde de concentrația bicarbonatului (bază) și presiunea parțială a CO_2 (acid). Ventilația pulmonară reglează nivelul CO_2 , iar rinichiul reglează nivelul de HCO_3^- (bază).

Tulburările **respiratorii** ale metabolismului acido-bazic apar prin alterarea primară a nivelului de CO_2 , pe când tulburările **metabolice** ale metabolismului acido-bazic apar prin modificarea inițială a nivelului de HCO_3^- (fie direct, fie prin creșterea capitalului de acid sau bază în organism).

În formele **mixte** tulburările metabolismului acido-bazic pot avea proveniență atât respiratorie, cât și metabolică.

Valoarea $pH > 7,42$ definește *alcaloza*, valoarea $< 7,38$ definește *acidoza*.

3. Fenomene compensatorii

Dereglările acido-bazice primare, de obicei, sunt însoțite de răspunsuri compensatorii renale sau respiratorii.

Tulburarea EAB	pH	Modificarea primară	Modificarea secundară	Mecanism
Acidoza metabolică	$< 7,38$	$\downarrow HCO_3^-$	$\downarrow PaCO_2$	Hiperventilație
Alcaloza metabolică	$> 7,42$	$\uparrow HCO_3^-$	$\uparrow PaCO_2$	Hipoventilație
Acidoza respiratorie	$< 7,38$	$\uparrow PaCO_2$	$\uparrow HCO_3^-$	\uparrow reabsorbția HCO_3^-
Alcaloza respiratorie	$> 7,42$	$\downarrow PaCO_2$	$\downarrow HCO_3^-$	\downarrow reabsorbția HCO_3^-

3. Parametri biochimici

pH-ul sângelui arterial la normal este egal cu $7,40 \pm 0,02$.

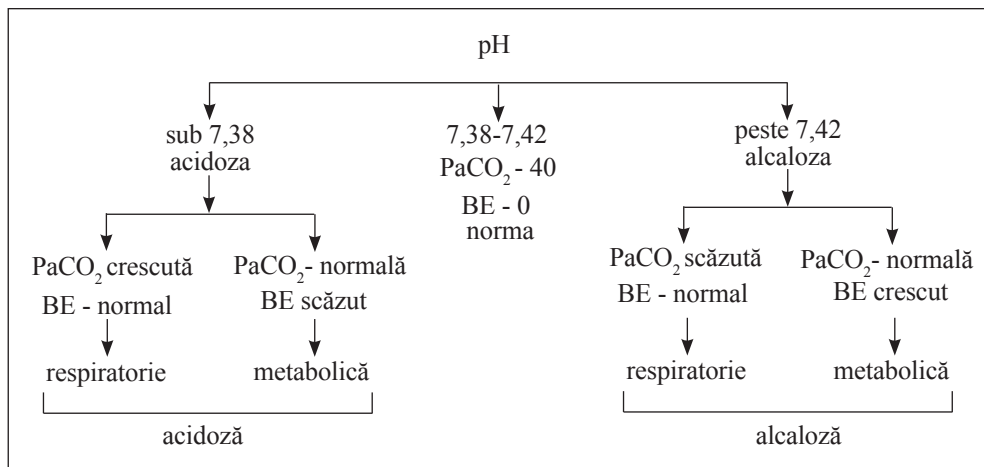
PaO_2 la normal constituie 70-100 mm Hg.

$PaCO_2$ la normal constituie 40 (37-42) mm Hg. Crește în acidoza respiratorie (de exemplu, din hipoventilația alveolară), iar în caz de alcaloză respiratorie este scăzută (hiperventilație alveolară).

Bicarbonatul actual (AB - *actual bicarbonate*) reprezintă concentrația actuală de bicarbonat plasmatic în proba recoltată (la normal aproximativ 24 mmol/l). Deoarece acest indice depinde atât de concentrația acizilor nevolatili (componenta metabolică), cât și de $PaCO_2$ (CO_2 dizolvat formează H_2CO_3 care prin disociere formează HCO_3^-), concentrația de bicarbonat se echilibrează la condiții standart - *bicarbonatul standard*, care reprezintă concentrația de bicarbonat plasmatic echilibrat la un $PaCO_2$ de 40 mm Hg în prezența oxigenului, pentru a satura complet hemoglobina. La normal SB constituie 24 ± 2 mmol/l.

Bazele tampon (BB - *buffer base*) reprezintă suma substanțelor tampon ale sângelui (la normal 46-52 mmol/l). Reflectă componenta metabolică a echilibrului acido-bazic: pentru acidozele și alcalozele respiratorii este caracteristică absența modificărilor bazelor tampon și dimpotrivă, valoarea bazelor tampon va fi scăzută în acidoza metabolică și crescută în alcaloza metabolică.

Excesul de baze (BE - *base excess*) este un indice calculat ce reflectă deficitul sau excesul de bază în sânge. La normal este de $0 \pm 2,3$ mmol/l. Reprezintă acea cantitate de bază puternică, care trebuie adăugată sau virtual "extrasă" la un litru de sânge pentru ca pH-ul să devină egal cu 7,4.



4. Algoritmi de interpretare a rezultatelor gazimetriei

Un alt algoritm simplificat de interpretare a rezultatelor gazimetriei:

1. Evaluează pH-ul - acidoză sau alcaloză.
2. PaCO_2 este modificată? Dacă "da", atunci modificarea este în concordanță cu pH-ul (pH acid - valori crescute ale CO_2)? Dacă "da", atunci dezechilibrul este respirator.

În cazul în care PaCO_2 este normală sau modificată nu în concordanță cu pH-ul, tulburările sunt compensatorii.

3. $[\text{HCO}_3^-]$ este modificată? Dacă "da", modificarea este în concordanță cu pH-ul (pH acid valori scăzute ale CO_2)? Dacă "da", atunci dezechilibrul este metabolic.

II. ACIDOZA METABOLICĂ

Definește pierderea primară a HCO_3^- (nivel plasmatic sub 22 mmol/l), care, în forma sa pură, se manifestă prin acidemie ($\text{pH} < 7,38$).

În unele cazuri acidoza metabolică (AM) poate fi parte componentă a unor tulburări acido-bazice mixte, situație în care pH ar putea avea valori normale sau concentrația HCO_3^- să nu fie micșorată.

1. Generalități

Pattern-ul biochimic de bază al AM este dat de scăderea HCO_3^- . În același timp micșorarea concentrației bicarbonatului poate fi și un răspuns compensator la alcaloza respiratorie astfel încât, o scădere a HCO_3^- sub 15 mmol/l de regulă se datorează doar parțial acidozei metabolice.

Concentrația serică normală a HCO_3^- nu exclude AM, situație posibilă în cazul unui nivel inițial majorat al acestuia (alcaloză metabolică).

Gaura anionică plasmatică

Plasma reprezintă un lichid neutru din punct de vedere al sarcinii electrice, numărul total de cationi este egal cu cel de anioni. Cationii plasmatici de bază sunt reprezentați de Na^+ iar anionii - de Cl^- și HCO_3^- . Pe lângă aceștia plasma conține o serie de cationi (K^+ , Mg^{2+} , Ca^{2+}) și anioni (fosfați, sulfați și unii anioni organici - proteine, acizi organici) în concentrații mult mai mici decât ale Na^+ , Cl^- și HCO_3^- .

$\text{Na}^+ + \text{cationi nemăsurabili} = \text{Cl}^- + \text{HCO}_3^- + \text{anioni nemăsurabili}$

$\text{Na}^+ - (\text{Cl}^- + \text{HCO}_3^-) = \text{cationi nemăsurabili} - \text{anioni nemăsurabili}$

Gaura anionică reprezintă diferența dintre cationii și anionii nemăsurabili.

$$\text{GA}_p = \text{Na}^+ - (\text{Cl}^- + \text{HCO}_3^-)$$

Valorile normale pentru GA plasmatică între 8-16 (în medie 12) mmol/l .

Gaura anionică plasmatică se va determina în fiecare caz de AM.

Gaura osmolară

Osmolaritatea plasmelor poate fi determinată prin calcul sau prin apreciere instrumentală.

$$P_{\text{osm}} = (2 \times \text{Na}^+) + (\text{glucoza în } \text{mmol/l}) + (\text{ureea în } \text{mmol/l})$$

Diferența dintre osmolaritatea măsurată și cea calculată este denumită gaură osmolară, la normal având valoarea 10-15 mOsm/kg. Acest parametru poate fi util în aprecierea etiologiei AM cu gaură anionică sporită, unele toxice (metanol, etilenglicol, acetona) determinând creșterea gaurii osmolare.

Acidoza metabolică cu gaură anionică normală se însoțește obligator de o cloremie crescută (AM hipercloremică) și se datorează:

- pierderii de HCO_3^- la nivelul tractului gastrointestinal: diaree, fistulă duodenală sau pancreatică;
- pierderii renale a HCO_3^- - ATR proximală (tip II), utilizării de inhibitori ai anhidrazei carbonice;
- secreției renale insuficiente de H^+ - ATR distală (tip I), ATR tip IV;
- infuziilor acide;
- administrării clorurii de amoniu;
- hiperalimentației.

Acidoza metabolică cu gaură anionică sporită ($\geq 18 \text{ mmol/l}$) se însoțește de o cloremie normală sau ușor redusă și reflectă:

- retenția anormală de fosfați și sulfăți (azotemia) sau de acizi organici (cetoacidoza [DZ, abuz de alcool], acidoza lactică [șoc, infecție, hipoxie]);
- sau prezența toxicelor exogene (intoxicații cu salicilați, etilenglicol, metanol, paraldehide).

Acidoza metabolică induce hiperventilație cu micșorarea PaCO_2 în proporție de 1,1-1,3 mm Hg pentru fiecare 1 mmol/l. Dacă micșorarea PaCO_2 nu se include în limitele acestei dependențe, este vorba despre o tulburare acido-bazică mixtă.

2. Etiopatogenie

I. AM prin pierderea HCO_3^- la nivelul tractului gastrointestinal

Secrețiile de la nivelul aparatului digestiv (cu excepția stomacului) au un pH alcalin. Pierderea semnificativă a acestora, în special când rinichii nu sunt în stare să sporească excreția acidă, provoacă AM.

pH-ul urinei este de obicei sub 5,5; GA_u negativă (relevă o funcție normală de acidifiere a urinei și excreție sporită de NH_4^+); GA_p normală, hipercloremie, kaliemia adesea redusă.

II. AM prin excreție renală de H^+ deficitară

Se datorează insuficienței renale globale sau acidozelor tubulare (fără insuficiență renală sau cu o diminuare moderată a RFG).

În toate aceste cazuri amoniuria este insuficientă, neadaptată stării de acidoză metabolică, GA_u pozitivă sau nulă. Uneori pot fi indicate testele de explorare a mecanismului de acidifiere a urinei. Proba de acidifiere cu NH_4Cl este contraindicată în cazurile cu rezerva alcalină scăzută (HCO_3^- sub 20 mmol/l), în schimb este întotdeauna posibilă evaluarea secreției ionilor H^+ în tubii renali prin testul de încărcare cu bicarbonat sodic.

IIA. Acidozele tubulare

Sunt acidoze metabolice hiperclorémice (GA_p normală) cu filtrarea glomerulară normală sau ușor redusă ($RFG > 40 \text{ ml/min}$) și în lipsa altor cauze de AM (diaree etc). Acidoza tubulară distală (tipul I) și ATR proximală (tipul II) sunt considerate clasice și se însoțesc de hipokaliemie; aceste 2 tipuri pot coexista (ATR tip III). Acidoza tubulară distală (tipul IV) se însoțește de hiperkaliemie.

a. Acidoza tubulară renală distală (tipul I)

Este o acidoză metabolică hipokaliemică hiperclorémică ce se datorează deficitului secreției H^+ la nivelul nefronului distal (diminuarea activității pompei H^+ -ATP-aza). Astfel, pH-ul urinei este $> 5,5$, aciditatea titrabilă a urinei diminuată. Scade excreția urinară a NH_4Cl (GA_u este pozitivă) cu creșterea excreției urinare de K^+ (bicarbonații sunt excretați în urină sub formă de săruri de K^+). Testul de încărcare cu alcaline va arăta o majorare insuficientă a PCO_2 urinar.

Drept răspuns la pierderile urinare de electroliți se instalează o stare de hiperaldosteronism secundar. Frecventă nefrocalcinosa și nefrolitiază ca și consecință a reducerii reabsorbției tubulare a calciului datorită acidozei cronice.

ATR tip I poate fi idiopatică (familială sau sporadică), în special la copii, sau dobândită; cauze mai frecvente: nefropatii interstițiale cronice, boli autoimune cu hipergamaglobulinemii, noxe (plumb) și medicamente (litiu).

b. Acidoza tubulară renală proximală (tipul II)

Este o acidoză hipokaliemică, hiperclorémică datorată reducerii reabsorbției HCO_3^- la nivelul tubilor renali proximali.

pH-ul urinei este sub 5,5 (excreția urinară de ioni H^+ este normală). Conținutul crescut de bicarbonat în ultrafiltrat la nivelul tubilor distali cauzează secreția sporită de K^+ cu instalarea hipokaliemiei. ATR tip II frecvent se asociază cu alte defecte de absorbție la nivelul tubilor renali proximali ce se manifestă prin: glucozurie (în condițiile unei glicemii normale), aminoacidurie, fosfaturie (sindromul Fanconi).

ATR tip II poate fi idiopatică (familială sau sporadică), în special la copii, sau dobândită; cauze mai frecvente: mielomul multiplu (ATR adesea revelatorie), cistinuria, boala Wilson.

c. Acidoză tubulară hipoaldosteronemică (tipul IV)

Este o acidoză metabolică hiperkaliemică, hipoclorémică.

Hiperkaliemia se datorează unui defect de excreție renală a potasiului, ea stă la baza unui deficit electiv de amoniogeneză (din această cauză, în pofida tulburării procesului de acidifiere urinară, pH-ul urinar poate coborâ sub 5,5).

Tulburarea concomitentă a excreției ionilor de K^+ și de H^+ provocată de modificarea voltajului potențialului intraluminal tubular, în legătură cu o insuficiență a reabsorbției distale de sodiu: astfel diferența de potențial transepitelial scade, inhibând secreția celor doi ioni (K^+ și H^+). Defectul poate proveni și din insuficiența sau antagonizarea aldosteronului cu afectarea reabsorbției Na^+ , implicit și a excreției K^+ și a H^+ .

În practica clinică ATR tip IV se observă în:

- unele cazuri de nefropatie diabetică și de nefropatii interstițiale cu hipoaldosteronism hiporeninemic;

- unele cazuri de amiloidoză renală;

- unele uropatii obstructive (asociate cu defect de sensibilitate la aldosteron);

- distrucție adrenaliană;

- utilizarea de medicamente: AINS, β -blocante, spironolactonă, IECA, BRA).

d. Acidoză tubulară tipul III asociază o ATR tip I cu ATR tip II.

IIB. Acidoza metabolică uremică

Apare în IRA sau în BCR avansată (RFG sub 25 ml/min).

În fazele inițiale BCR se asociază cu o acidoză cu GA normală. Instalarea acidozei se datorează micșorării capacității rinichiului de a excreta H^+ , precum și de a reabsorbi și recicla NH_3 odată cu pierderea masei parenchimului renal funcțional.

În BCR avansată responsabilă de acidoză se face micșorarea amoniogenezei de către parenchimul renal (respectiv și a capacității de excreta H^+). Creșterea GA are loc datorită retenției sulfaților, uraților și fosfaților ca și consecință a micșorării filtrației și funcției tubulare. La pacienții cu acidoză uremică cronică rolul de substanțe tampon parțial îl asigură și sărurile eliminate din țesutul osos, astfel încât nivelul HCO_3^- rar scade sub 12 mmol/l, însă cu prețul osteopeniei și osteomalaciei secundare.

III. Acidoza metabolică prin suprasarcină acidă excesivă

pH-ul urinar este acid (sub 5,5), amoniuria este crescută (GA_u negativă) și gaură anionică plasmatică [$Na^+ - (Cl^- + HCO_3^-)$] peste 16 mEq/l (crescută).

Supraîncărcarea acidă apare din:

- intoxicații (acid salicilic, etilenglicol, metanol etc.);

- producție endogenă de acizi organici: cetoacidoza (DZ, abuzul de alcool), acidoza lactică (șoc, infecție, hipoxie).

Acidoza lactică

Producerea zilnică în organism de lactat (L-lactat) este una semnificativă, rezultând în special din reacția de metabolizare anaerobă a piruvatului. La rândul său metabolizarea lactatului se realizează în ficat, rinichi și într-o cantitate mică în cord, astfel concentrația serică a lactatului este aproape constantă. Dereglarea acestui echilibru poate fi indusă fie de o producere excesivă, fie de metabolizarea deficitară. Valorile serice ale lactatului peste 4-5 mmol/l sunt diagnosticate drept acidoză lactică.

Lactacidoza tip A se instalează pe fondalul hipoxiei tisulare, spre deosebire de tipul B, care nu se asociază cu hipoxia. Acidoza lactică ar putea fi cauzată de o producere excesivă de lactat de (D-lactat) de către flora intestinală - acidoză lactică tip D.

Cetoacidoza

În cardul DZ din cauza deficitului insulenic metabolizarea acizilor grași liberi în exces are loc pe calea beta-oxidării, condiționând formarea de cetoacizi.

Cetoacidoza alcoolică are la bază inhibarea de către etanol a gluconeogenezei în asociere cu deficitul de insulină și excesul de glucagon, condiționate de alimentația insuficientă. Diagnosticul se confirmă prin absența hiperglicemiei și depistarea în sânge a acidului beta-hidroxibutiric. Acești pacienți pot dezvolta și dereglări acidobazice asociate - acidoză lactică, alcaloză metabolică secundar vomelor repetate.

Cetoacidoza de asemenea poate fi rezultatul inaniției în special în condițiile unui efort fizic.

Supradozarea de salicilați

Acidoza metabolică cu GA crescută este determinată parțial de ionii de salicilați, cantitatea sporită de cetoacizi și de acid lactic. Salicilații, fiind liposolubili, pătrund în SNC, conducând la alcaloză respiratorie și neurotoxicitate.

Intoxicația cu metanol

Alcooldehidrogenaza scindează metanolul în formaldehidă (responsabilă de manifestările neurosenzoriale) și acid formic. Creșterea GA are loc pe contul acumulării acidului formic, acidului lactic și cetoacizilor. La fel crește gaura osmolară.

Intoxicația cu etilenglicol

Etilenglicolul este metabolizat de către alcooldehidrogenază în glicolaldehidă, iar ulterior în acid glicolic și glicoxilic. Ultimul, metabolizându-se până la acid oxalic, cu efecte toxice, și glicină. GA crește datorită acumulării acestor acizi și, parțial, grație unei acidoze lactice. La fel crește gaura osmolară.

3. Tablou clinic

Istoric de: DZ, alcoolism, diaree, administrare de medicamente/toxice (salicilați, acetazolamidă, etilenglicol, metanol), calculi renali, ATR, diaree cronică.

Manifestările clinice nespecifice

Dispnee de diferit grad, respirație Kussmaul.

Semne de cetoacidoză (poliurie, xerostomie, dureri abdominale, vomă, tegumente uscate, fetor de acetonă), insuficiență renală (nicturie, poliurie, prurit cutanat, anorexie, paliditate, asterixis, fetor uremic), intoxicație metanolică (manifestări vizuale), supradozaj de salicilați (tinitus).

4. Examen paraclinic

Evaluarea gazelor sanguine și a electroliților - valori scăzute ale HCO_3^- și pH sub 7,4 confirmă acidoza metabolică.

Calcularea gaurei anionice va restrânge lista de diagnostic diferențial.

În cazul unui gaure anionice crescute se va calcula gaura osmolară.

În cazul unei gaure anionice normale se va aprecia pH urinei și gaura anionică urinară, ceea ce va diferenția o cauză renală de una gastrointestinală.

Teste speciale pentru evidențierea cauzei acidozei metabolice: proba de încărcare cu alcaline (confirmarea ATR proximale), testul de încărcare cu NH_4Cl (ATR distală incompletă) - alternativă este testul cu furosemid/fludrocortizon.

5. Tratament

Tratamentul AM depinde de etiologie și severitate.

În cazul cetoacidozei - rehidratare parenterală, insulinoterapie.

Administrarea bicarbonatului este indicată în caz de hiperkaliemie și în unele forme de AM cu gaură anionică normală; administrarea în AM cu gaură anionică crescută rămâne contraversă, dar este absolut necesară în intoxicațiile cu salicilați.

În intoxicațiile cu metanol este indicată administrarea de etanol sau inhibitori ai alcooldehidrogenazei (4-metilpirazol/fomepizol). Cetoacidoza de etiologie etilică va beneficia de tiamină, glucoză.

În ATR distală este necesară administrarea sistematică a bicarbonatului.

ATR proximală nu necesită administrarea bicarbonatului, aceasta fiind chiar periculoasă prin agravarea hipokaliemiei; administrarea HCO_3^- ar putea fi argumentată doar în cazurile foarte severe (cu administrare concomitentă a K^+).

Obiectivul major al tratamentului în acidoza tubulară tip IV este reducerea hiperkaliemiei prin dietă, diuretice de ansă, fludrocortizon.

III. ACIDOZA RESPIRATORIE

Acidoza respiratorie reprezintă starea clinică datorată acumulării primare a CO_2 drept rezultat al hipoventilației.

Hipoventilația alveolară conduce la creșterea concentrației dioxidului de carbon în sânge ($\text{PaCO}_2 > 42 \text{ mm Hg}$), consumarea bicarbonatului și micșorarea pH (sub 7,38). PaO_2 este diminuată (hipoventilația alveolară), la fel ca și SaO_2 .

Acidoza respiratorie poate fi acută sau cronică.

Acidoza respiratorie acută are un debut brusc fiind însoțită de creșterea PaCO_2 și micșorarea pH ($< 7,35$).

Acidoza respiratorie cronică este dată de hipercapnie, pH aproape normal, datorită compensării renale, și o valoare *crescută* a bicarbonatului (HCO_3^- crește cu 4 mmol/l cu fiecare 10 mm Hg de majorare a PaCO_2 , pornind de la 40 mm Hg).

1. Etiologie

- boli pulmonare obstructive cronice: BPCO, astmul bronșic sever;

- afecțiuni neuromusculare: scleroza laterală amiotrofică, disfuncții/paralizii ale diafragmului, sindromul Guillain-Barré, miastenia gravis, distrofii musculare;
- anomalii ale cutiei toracice: cifoscolioze severe, modificări posttoracoplastie, volet toracic; spondilita ankilozantă, *pectus excavatum*, *pectus carinatum*;
- obezitatea;
- apneea în somn obstructivă;
- supresia SNC: medicamente (narcotice, barbiturice, benzodiazepine *etc.*), boli neurologice (encefalite, leziuni pontine, traumatism), hipoventilația alveolară primară.

2. Patogenie

Hipercapnia și acidoza metabolică se instalează când dereglarea ventilației pulmonare nu permite pulmonilor de a elimina CO₂ în cantități adecvate producerii CO₂ în țesuturi.

Pentru compensarea acidozei în primele ore are loc eliminarea sporită a bicarbonatului la nivel celular, astfel sporind capacitatea tampon a plasmiei. În compensarea acidozei cronice rolul decisiv este al compensării metabolice renale (eliminarea acidului carbonic și reabsorbția bicarbonatului).

Modificările bicarbonatului plasmatic în acidoza respiratorie sunt în limitele de 1 mmol/l pentru fiecare 10 mm Hg PaCO₂ în acidoza respiratorie acută și de 4 mmol/l pentru fiecare 10 mm Hg a PaCO₂ în cea cronică (pornind de la 25 mmol/l HCO₃⁻).

Modificările așteptate ale pH-ului în acidoza respiratorie pot fi calculate reieșind din următoarele formule:

- acidoza respiratorie acută: $\text{pH} = 0.008 \times (40 - \text{PaCO}_2)$
- acidoza respiratorie cronică: $\text{pH} = 0.003 \times (40 - \text{PaCO}_2)$

În cadrul acidozei respiratorii nivelul electroliților practic nu se modifică.

3. Tablou clinic

Condiționat de afecțiunea cauzală. Manifestările funcție de severitatea bolii și rapiditatea instalării hipercapniei. Hipercapnia ușoară sau moderată instalată relativ lent de obicei este slab evidentă clinic.

Pacientul poate fi anxios, acuzând dispnee, în hipercapniile severe - somnolență, obnubilare, delir.

La examenul fizic eventual cianoză (hipoxemie concomitentă), degete hipocrate, sindrom de hiperinflație pulmonară, *wheezing*, ronhusuri, asterixis, mioclonus, convulsii, edem al papilei nervului optic.

4. Examenul paraclinic

Examenul gazelor arteriale: acidoză (pH < 7,38), hipercapnie (PaCO₂ > 45 mm Hg), eventual hipoxemie PaO₂ < 75 mm Hg.

Analiza biochimică a sângelui - creșterea concentrației bicarbonatului.

Analiza generală a sângelui - policitemie.

Evaluarea tireotropinei și a T_4 pentru evidențierea hipofuncției tiroidiene ca și cauză a sindromului de obezitate și hipoventilare.

Examen toxicologic.

Radiografia toracelui, CT toracic, teste respiratorii funcționale, CT sau RMN cerebral, fluoroscopia (evidențierea relaxării diafragmului).

5. Tratament

Tratamentul bolii cauzale.

Precauție la corecția hipercapniei, corecția rapidă poate cauza alcaloză metabolică (alcalinizarea LCR produce convulsii).

Momentul central al tratamentului este ventilația asistată. În caz de hipoxemie este indicată oxigenoterapia.

După necesitate se vor administra: bronhodilatatoare (β_2 -adrenomimeticе, anticolinergice, metilxantine), antidoti (naloxon, flumazenil). Infuziile cu bicarbonat se indică în cazuri rarissime ($\text{pH} < 7,0$ - după stopul cardiorespirator).

IV. ALCALOZA METABOLICĂ

Alcaloza metabolică definește creșterea primară a concentrației bicarbonatului seric ($> 28 \text{ mmol/l}$) și care în forma sa pură se manifestă prin alcaliemie ($\text{pH} > 7,42$). Compensator se produce hipoventilație cu creșterea PaCO_2 .

Alcaloza metaboică reprezintă cea mai frecventă dereglare a echilibrului acido-bazic la pacienții spitalizați.

1. Etiologie

În baza statutului volemic și a răspunsului la administrarea de soluții saline majoritatea cauzelor alcalozei metabolice se pot diviza în:

- alcaloză metabolică *sensibilă la clor* (Cl^- urinar $< 20 \text{ mmol/l}$; statut hipovolemic);

- alcaloză metabolică *rezistentă la clor* (Cl^- urinar $> 20 \text{ mmol/l}$, statut hipervolemic).

Alcaloza metabolică sensibilă la clor

Pierderea secrețiilor digestive: gastrice (voma, aspirație nazogastrică) sau colonice (cloridoree congenitală, adenom vilos). Asociată cu deshidratare extracelulară, și hipokaliemie.

Pierderi acide pe cale urinară după diuretice de ansă și tiazidice, care cresc secreția de K^+ și H^+ la nivelul tubului distal (secreție de ioni de H^+ este responsabilă

de generarea crescută de bicarbonat). Una din cauzele cele mai frecvente de alcaloză metabolică.

Alcaloza metabolică posthipercapnie, din fibroza chistică.

Alcaloza rezistentă la clor

Cu hipertensiune

Hiperaldosteronism primar (adenom adrenal, hiperplazie adrenală bilaterală, adrenocarcinom, hiperaldosteronism sensibil la glucocorticosteroizi). (Aldosteronul stimulează secreția de H^+ în tubii distali).

Deficit genetic de 11- β -hidroxisteroiddehidrogenază tip 2 (11- β -HSD2) - sindrom de exces aparent de mineralocorticosteroizi (EAM) sau inhibiția acestora (utilizarea extractelor de lemn dulce, mestecarea tutunului, carbenoxolon).

Hiperplazii corticoadrenale (deficit de 11- β -hidroxilază sau de 17- α -hidroxilază).

Sindromul Cushing.

Sindromul Liddle.

Hipertensiune renovasculară.

Fără hipertensiune

Sindromul Bartter. Mutație genetică ce afectează co-transportorul $Na^+K^+2Cl^-$ la nivelul porțiunii ascendente a ansei Henle. Apare alcaloza metabolică rezistentă la clor și hipokaliemia (dar fără hipertensiune).

Sindromul Gitelman. Inactivat co-transportorul Na^+ , Cl^- tiazidic senzitiv din partea inițială a tubului distal, conducând la alcaloză metabolică și hipokaliemie.

Depleție potasică severă. Hipokaliemia poate produce alcaloză metabolică prin acidifierea excesivă a urinei (sporirea amoniogenezei și amoniuriei) și prin sporirea transferului ionilor H^+ în celule.

Hipomagneziemia.

Alte cauze

Aport exogen de substanțe alcaline, sindromul lapte-alcalii, administrarea intravenoasă de penicilină, transfuzii sanguine masive.

2. Patogenie

Alcaloza metabolică se instalează drept consecință a pierderii H^+ sau dobândirii HCO_3^- , fie a micșorării compartimentului lichidian extracelular cu modificarea consecutivă a concentrației bicarbonatului.

Compensarea alcalozei este realizată de către rinichi, la nivelul cărora se reduce reabsorbția bicarbonatului în tubii proximali și secreția acestuia prin intermediul contra-transportorului HCO_3^-/Cl^- în ducturile colectoare.

Răspunsul renal la alcaloză este dependent de nivelul **cloremiei**. Concentrația scăzută de Cl^- *agravează* alcaloza metabolică. În ducturile colectoare secreția activă a hidrogen ionului de către H^+ -ATP-ază este însoțită de mișcarea pasivă a Cl^- în aceeași direcție pentru a menține electroneutralitatea. În hipocloremie nivelul plasmatic de

Cl⁻ (implicit și cel al filtratului) este redus, astfel gradientul de concentrație (care mișcă ionul de clor spre tub) este crescut. În consecință crește secreția ionului H⁺, implicit și reabsorbția bicarbonatului. În plus, celulele intercalare de tip B din ducturile colectoare secretă bicarbonat în schimbul ionului Cl⁻. Evident, că în condiții de hipocloremie excreția bicarbonatului va diminua.

Un alt mecanism compensator se realizează prin hipoventilare alveolară ceea ce duce la creșterea proporțională a PaCO₂ și atenuarea modificărilor pH-ului. Astfel, pentru 1 mmol/l de bicarbonat presiunea parțială a bioxidului de carbon (PaCO₂) se majorează cu 0,5-0,7 mm Hg. Dacă modificările PaCO₂ nu sunt în aceste limite, atunci este vorba despre o *tulburare mixtă* a echilibrului acido-bazic.

Multe dintre cauzele alcalozei metabolice sunt însoțite de *hipokaliemie*, care, la rândul său, generează un cerc vicios menținând alcaloza.

3. Tablou clinic

Simptomele clinice nu sunt specifice. Pacientul poate prezenta acuze date de hipokaliemie (astenie, mialgii, poliurie), hipoventilare.

Anamnesticul orientat spre stabilirea prezenței diareei, vomelor persistente, insuficienței renale, unui anamnesic familial agravat, administrare de medicamente.

Datele examenului obiectiv puțin sugestibile și depind de severitatea alcalozei.

Momente de importanță deosebită în cadrul examenului fizic sunt evaluarea TA și a statutului volemic. Uneori alcaloza metabolică este însoțită de HTA sistemică. Aprecierea statutului volemic se face în baza evaluării parametrilor hemodinamici în clino- și în ortostatism, apreciind umiditatea mucoaselor, prezența sau absența edemelor, turgorul pielii, modificările ponderale și diureza. Depleția volemică, de obicei, însoțește alcaloza sensibilă la clor, în timp ce hipervolemia însoțește alcaloză clor rezistentă.

Hipocalciemia secundară alcalozei va fi sugerată de tetanii, semnul Chvostek și semnul Trousseau pozitive, modificări comportamentale, convulsii.

În unele cazuri modificările depistate la examenul fizic suficient de sugestive pentru a stabili cauza alcalozei: sindromul Cushing (obezitate, față "în lună plină", torace de bizon, hirsutism, vergeturi, acnee), sindroamele de hiperplazie adrenală (dezvoltare sexuală prematură sau infantilism, virilizare, ambiguitate sexuală).

4. Examenul paraclinic

Examene de laborator

Electrolitii serici (hipokaliemie, creșterea bicarbonatului), gazimetria arterială (pH > 7,5, micșorarea proporțională a PaCO₂).

Aprecierea clorului, natriului urinar este necesară în cazul, în care cauza alcalozei nu a putut fi suspectată în baza anamnesticii și examenului fizic. În cazul

alcalozei secundare depleției volemice clorul urinar este sub 20 mmol/l , de rând cu valori scăzute ale sodiului. În același timp, depleția volemica în alcaloza metabolică nu obligator duce la micșorarea excreției de natriu.

Aprecierea activității reninei plasmatice și a nivelului de aldosteron indicată la pacienții cu HTA, hipokaliemie și pierderi urinare de potasiu fără utilizarea diureticelor.

Activitatea scăzută a reninei + concentrație sporită a aldosteronului - hiperaldosteronism primar.

Activitate scăzută a reninei + concentrație micșorată a aldosteronului - sindrom Cushing, utilizare de steroizi, hiperplazie corticoadrenală, deficit de 11β -HSD2, sindrom Liddle.

Activitate sporită a reninei + concentrație crescută a aldosteronului - stenoza arterei renale, administrare de diuretice, tumori secretante de renină, sindrom Bartter și sindrom Gitelman.

În prezența suspiciunii clinice se vor doza:

- aldosteronul în urina de 24 ore după încărare cu soluții saline (aldosteronism primar);
- cortizolul plasmatic în timpul somnului, cortizolul eliminat în urina de 24 ore, testul de supresie cu dexametazon (sindrom Cushing);
- metabolizii cortizolului în urină (sindromul EAM);
- aprecierea nivelelor plasmatice și urinare ale deoxicortizonului (DOC) în tumorile adrenale.

Pot fi utile unele examene imagistice ale suprarenalelor (CT, USG, RMN) pentru stabilirea cauzei hiperaldosteronismului primar, sindromului Cushing, excelsului de DOC. Examenul doppler sau angiografia vaselor renale în context clinic de hipertensiune renovasculară.

Examele genetice pot fi necesare în stabilirea cauzelor ereditare.

5. Tratament

Tratamentul depinde de cauza alcalozei și statutul volemice al pacientului.

Alcaloza metabolică sensibilă la clor beneficiază mai mult de măsuri generale de tratament.

Astfel se vor administra antiemetice, dacă posibil, pentru stoparea vomei. În cazul necesității aspirației gastrice permanente micșorarea pierderii ionilor H^+ se obține prin administrarea inhibitorilor secreției gastrice. Vis-a-vis de tratamentul diuretic se vor lua măsuri de micșorare a dozei, sistarea administrării sau schimbarea diureticului cu acetazolamidă sau cu un diuretic economizator de potasiu.

În cazul unui statut hipovolemice se vor efectua infuzii cu soluție izotonică de NaCl, precum și corectarea hipokaliemiei (frecvent prezente în acest tip de alcaloză) prin infuzii de KCl.

În cazul hipervolemiei se vor prefera soluții de KCl celor de NaCl, pentru a evita supraîncărcarea volemică. Mărirea diurezei se va obține prin administrarea inhibitorilor anhidrazei carbonice (acetazolamida) sau a diureticilor economizatoare de potasiu (spironolactonă, amilorid, triamtiren).

Tratamentul alcalozei metabolice insensibile la clor este în mare parte dictat de cauza acesteia.

În hiperaldosteronismul primar alcaloza se va corecta prin suplimentare de kalium ori prin administrarea spironolactonei sau altor diuretice economizatoare de potasiu. Tumorile corticosuprenaliene se vor înlătura chirurgical. Hiperaldosteronismul sensibil la glucocorticoizi beneficiază de tratament cu dexametazon.

În sindromul Cushing corectarea alcalozei cu diuretice economizatoare de kalium până la intervenția chirurgicală (microrezeecție transfeniodală în adenoamele hipofizare; adrenalectomie în tumorile suprarrenaliene).

În sindromul EAM corecția cu diuretice economizatoare de kalium, dexametazon pentru supresia producerii de cortizol și inhibarea ACTH. Spre deosebire de cortizol, dexametazona nu activează receptorii pentru mineralocorticoizi.

În ingestia de extract de lemn dulce sistarea administrării extractului, poate fi necesară administrarea diureticelor economizatoare de K⁺ până la restabilirea enzimei 11-β-HSD2.

În sindromul Bartter și Gitelman alcaloza poate fi parțial corijată prin aport alimentar de K⁺, administrare de diuretice de ansă, AINS, IECA.

În sindromul Liddle alcaloza poate fi tratată cu amilorid sau triamteren, dar nu cu spironolactonă.

Acidul clorhidric este indicat în alcalozele metabolice severe (pH > 7,5) sau când soluțiile de NaCl și KCl nu pot fi administrate din cauza hipervolemiei sau IRC avansate.

În cazurile cu IRC gravă cu supraîncărcare volemică și rezistență la acetazolamidă este indicată hemodializa sau dializa peritoneală cu utilizarea dializatelor speciale (cu conținut scăzut de bicarbonat, dializat fără tampon, soluție NaCl izotonică).

IV. ALCALOZA RESPIRATORIE

Alcaloza respiratorie - stare clinică datorată micșorării concentrației CO₂ (sub 36 mm Hg) drept rezultat al hipoventilației.

Alcaloza respiratorie poate fi acută sau cronică și se însoțește de o diminuare compensatorie a bicarbonatemei.

În alcaloza respiratorie acută gradul diminuării compensatorii a bicarbonatului este slab, PaCO₂ este scăzut mult, iar pH este unul alcalin (uneori la 7,60-7,70).

În alcaloza respiratorie cronică nivelul CO₂ la fel este micșorat, dar compensarea metabolică este mai eficientă (bicarbonatul scade cu 5-8 mmol/l pentru fiecare 10 mm Hg scădere a PaCO₂), pH având valori normale sau aproape normale (7,42-7,48).

Cea mai frecventă dereglare a EAB la pacienții critici, modificarea frecvență la pacienții la respirație mecanică.

1. Etiologie

Hipocapnie cu hipoxemie

Pneumotorace/hemotorace, pneumonii, edem pulmonar (cardiogen sau necardiogen), embolism pulmonar, aspirație, PID, astm bronșic, BPCO.

Hipocapnie fără hipoxemie

Sistemul nervos central: durerea, sindromul de hiperventilație, anxietate, psihoze, febră, AVC, meningite, encefalite, tumori, traumatism.

Hipoxia: altitudini mari, anemii severe, șunturi dreapta-stânga.

Medicamente: salicilați, catecolamine.

Cauze endocrine: sarcina, hipertiroidism.

Alte cauze: sepsis, insuficiență hepatică, ventilație mecanică, faza de restabilire a acidozei metabolice.

2. Patogenie

Factorii cauzali ai alcalozei respiratorii acționează în calitate de un stimul respirator puternic, care face ca plămâni să elimine prin hiperventilare o cantitate sporită de CO_2 , necorespunzătoare celei produse în urma metabolismului tisular. În consecință se instalează hipocapnia, crește raportul bicarbonat/ CO_2 , crește pH-ul.

În primele ore alcaloza respiratorie este compensată prin deplasarea proporțională a bicarbonatului în direcția spațiului intracelular. Dacă alcaloza se menține mai mult de 2-6 ore, rinichii preiau funcția de compensare prin micșorarea reabsorbției bicarbonatului.

Modificările concentrației bicarbonatului în alcaloza respiratorie acută sunt în limitele de 2 mmol/l de bicarbonat pentru fiecare 10 mmHg PCO_2 , iar în cea cronică de 5-8 mol/l pentru fiecare 10 mm Hg.

De obicei, în alcaloza respiratorie pură bicarbonatul nu scade sub 12 mmol/l.

Modificările așteptate ale pH-ului în alcaloza respiratorie pot fi calculate reieșind din următoarele formule:

- alcaloza respiratorie acută: $\text{pH} = 0.008 \times (40 - \text{PCO}_2)$

- alcaloza respiratorie cronică: $\text{pH} = 0.017 \times (40 - \text{PaCO}_2)$

Hipocapnia acută duce la hipokaliemie și hipofosfatemie, secundar transferului intracelular al acestor ioni. De asemenea se micșorează Ca^{2+} seric liber, prin legarea acestuia cu proteinele plasmei. La fel pot fi prezente hipocloremia și hiponatremia.

3. Tablou clinic

Manifestările clinice depind de durata procesului, severitatea lui și afecțiunea cauzală.

Simptome posibile. Parestezii, durere toracică, opresiune toracică, dispnee, tetanie (în alcalozele severe din cauza scăderii calciului seric ionizat), manifestări neurologice (din vasoconstricție cerebrală secundară hipocapniei instalate brusc): vertij, somnolență, sincope, convulsii.

Examenul fizic: anxietate, tahicardie, tahipnee, cianoză (hipoxemie).

În dependență de cauza alcalozei pot fi depistate: crepitații, ronhusuri, semne neurologice de focar, alterarea conștiinței.

La pacienții critici, aflați la ventilație mecanică sau postnarcoză poate fi înregistrate căderi tensionale sistemice precum și aritmii.

4. Examenul paraclinic

Examenul gazelor arteriale: pH alcalin, $\text{PaCO}_2 < 35 \text{ mmHg}$.

Examenul electroliților plasmatici: concentrație micșorată a bicarbonatului, eventual hipokaliemie, hiponatremie, hipofosfatemie, hipocalciemie ușoare.

Analiza generală a sângelui - modificări sugestive pentru cauza alcalozei, leucoitoză, anemie.

Necesare testarea enzimelor hepatice, prelevarea hemoculturilor, uroculturi, sputoculturi, examenul LCR *etc.*

Examenul imagistic în dependență de suspiciunea clinică a cauzei alcalozei: radiografia cutiei toracice, CT toracic, scintigrafia pulmonară de ventilație/perfuzie, RMN cerebral.

5. Tratament

Alcaloza respiratorie *per se* rareori prezintă pericol vital, astfel că tratamentul este orientat spre corijarea cauzei acesteia.

Corecția urgentă a alcalozei este indicată la un $\text{pH} > 7,5$. La o restabilire rapidă a PCO_2 se poate dezvolta acidoza metabolică (!). Corectarea parametrilor respirației mecanice și a calității anesteziei pot fi suficiente pentru a soluționa problema.

Sindromul de hiperventilare poate fi controlat prin respirație în pungă, măsuri de sedare, nu obligator farmacologice; pot fi administrate adrenoblocantele pentru controlul manifestărilor hiperadrenergice.

S *Subiectul XXXVIII* SINDROMUL HEPATORENAL

1. Definiție

Sindromul hepatorenal (SHR) definește dezvoltarea insuficienței renale fără modificări histologice ale rinichiului, la pacienți cu afecțiuni hepatice cronice avansate, ocazional hepatită fulminantă, la care este prezentă hipertensiunea portală și ascita. SHR se caracterizează prin vasoconstricție renală severă și arteriodilatare splanhnică, vasoconstricție în patul vascular cerebral, muscular, cutanat și hepatic, rezistență crescută a fluxului sangvin portal și dezvoltarea hipertensiunii portale, afectarea funcției hepatice, cardiace și cerebrale.

2. Epidemiologie

Afectează persoane de orice rasă, sex sau vârstă care au afecțiuni hepatice cronice. Aproximativ la 10% dintre pacienții spitalizați cu ciroză și ascită. În ciroza decompensată probabilitatea apariției SHR este de 8-20%/an și crește până la 40% la 5 ani.

3. Etiologie

Factorii de risc major demonstrați la pacienții cu ciroză sînt TA medie scăzută (sub 80 mm Hg), hiponatremia de diluție și retenția severă de sodiu urinar (sub 5 mmol/l). Pacienții cu afectare hepatică avansată, demonstrată de scorul Child-Pugh înalt sau alterarea testelor hepatice, în lipsa factorilor de risc enumerați nu prezintă risc major.

SHR poate apărea spontan cauzat de infecții (în particular peritonita bacteriană spontană), hepatita alcoolică acută, paracenteza cu volum crescut fara substituție de albumine.

La cirozicii cu hemoragie din varicele esofagiene insuficiența renală se datorează în majoritate necrozei tubulare acute și doar în 10% cazuri SHR.

4. Patogenie

Disfuncție circulatorie caracterizată prin vasodilatare splanhnică și vasoconstricție în restul teritoriilor în absența hipovolemiei și debitului cardiac scăzut; rezistența intrahepatică crescută a fluxului portal. Aceste modificări conduc la deteriorarea rapidă a funcției hepatice, encefalopatie și agravarea hipertensiunii portale, astfel se formează un cerc vicios.

Disfuncția renală

Disfuncția renală primară în ciroză este afectarea metabolismului sodic: organismul nu mai poate excreta sodiul ingerat, el se reține cu retenția secundară a apei și apariția ascitei. La această etapă retenția salină este cauzată de scăderea volumului sangvin arterial eficace (datorită vasodilatării splanhnice). Acest mecanism nu este suficient de intens ca să stimuleze activarea simpatică sau a sistemului RAA, însă activează un mecanism încă necunoscut, foarte sensibil, al retenției de sodiu. Procesul progresează până când se ajunge la un punct critic, când se activează sistemul simpatic și sistemul RAA pentru menținerea TA. Perfuzia renală și RFG sunt normale sau puțin diminuate și sunt dependente de secreția de prostaglandine și de NO. (Un sindrom asemănător se întâlnește la cirozicii cu ascită și cu activitatea reninei plasmatice crescută datorită inhibării prostaglandinelor prin AINS). Excreția renală a apei este scăzută din cauza hipersecreției nonosmotice a hormonului antidiuretic. Nivelul plasmatic al endotelinei este crescut, iar excreția renală de PGE2 și 6-ceto-F1 α este scăzută, deci, cel mai probabil mecanism de apariție a SHR este dezechilibrul între sistemul vasodilatator și cel vasoconstrictor.

În plus, hipoperfuzia renală poate fi amplificată de stimularea cu vasoconstrictorii intrarenali (testul cu dipiridamol, inhibitor al metabolismului adenozei, afectează funcția renală la pacienții cirozici cu ascită și nu influențează persoanele sănătoase).

Afectarea cardiovasculară în ciroza cu SHR

Hipertensiunea portală în ciroză este asociată cu o disfuncție circulatorie caracterizată prin creșterea debitului și frecvenței cardiace și reducerea rezistenței vasculare periferice. Prezent fenomenul circulației hiperdinamice - un volum sangvin crescut ce trece foarte rapid prin compartimentul vascular central (cord, circulația pulmonară și aortă până la nivelul arterelor relale) ca o consecință a debitului cardiac crescut. Circulația hiperdinamică apare compensator pentru a menține volumul sangvin și TA eficace în condițiile vasodilatației; atunci când compensarea este insuficientă, apare hipotensiunea arterială cu activarea baroreceptorilor aortici și ai sinusului carotidian și stimularea ulterioară a sistemului simpatic, sistemului RAA și eliberarea de vasopresină.

Vasodilatarea splanhnică este o manifestare constantă în hipertensiunea portală și determinanta circulației hiperdinamice în ciroză. Vasodilatarea crește debitul sistemului portal, care rămâne crescut chiar și în cazul dezvoltării colateralelor

porto-cavale, ca rezultat crește presiunea hidrostatică și permeabilitatea capilarelor cu dezvoltarea ascitei. În ciroză există o rezistență splanhnică la efectul vasoconstrictor al AII, catecolaminelor și vasopresinei, aceasta explică menținerea vasodilatării la stimularea simpatică și hormonală cu ADH și progresia secundară a vasoconstricției în restul patului vascular.

Influența disfuncției circulatorii sistemice asupra hemodinamicii hepatice

AII și catecolaminele, acționând pe arteriolele, venulele hepatice și pericitele sinusoidale (celulele stelate) reduc fluxul hepatic și cresc rezistența vasculară intrahepatică și presiunea portală. Gradul presiunii portale corelează direct cu nivelul plasmatic al reninei și norepinefrinei.

4. Tablou clinic

Simptome nespecifice: astenie, disgeuzie (alterarea percepției gustative), uneori se atestă o scădere a debitului urinar.

Clinic lipsa semnelor specifice, doar stigmatul afectării hepatice cronice (eritem palmar, asterixis, atrofie musculară, steluțe vasculare, foetor hepatic, xantelasma, ginecomastie, hepatosplenomegalie, "cap de meduză", ascită, edeme periferice etc).

Funcție de intensitatea și forma manifestărilor se disting 2 tipuri de SHR:

- tipul 1 - insuficiență renală rapid progresivă, severă cu dublarea nivelului creatininei serice (creatinina serică $> 250 \text{ mc mol/l}$) în mai puțin de 2 săptămâni. Apare spontan și este prezent factorul cauzal, de obicei peritonita bacteriană spontană, hemoragie gastrointestinală sau intervenții chirurgicale.

- tipul 2 - insuficiență renală moderată și progresivă (creatinina serică $< 250 \text{ mc mol/l}$); prezente semnele moderate de insuficiență hepatică, hTA și ascita neresponsive la tratamentul diuretic.

5. Diagnostic

Investigații de laborator

Diagnosticul SHR este unul de excludere și depinde de nivelul creatininei serice (creatinina nu este un marker specific, însă unicul care monitorizează funcția renală în ciroză). Diagnosticul bazat pe RFG diminuată la un pacient hepatic cronic în absența altor cauze de insuficiență renală.

Criteriile de diagnostic IAC (*International Ascites Club*, 1996).

Critetii majore (toate obligatorii pentru diagnostic):

- RFG scăzută, cu creatinina serică $> 150 \text{ mc mol/l}$ sau *clearance*-ul creatininei sub 40 ml/min ;
- absența șocului, infecției bacteriene, pierderi volemice sau a tratamentului curent cu nefrotice;

- lipsa ameliorării susținute a funcției renale (scăderea creatininei serice sub $150 \text{ } \mu\text{mol/l}$ sau majorarea *clearance*-ul creatininei $> 40 \text{ mL/min}$ în 24 ore) după tratament diuretic sau de expansiune volemică cu $1,5 \text{ l}$;
- proteinurie sub 500 mg/zi și absența datelor ultrasonografice de uropatie obstructivă sau de afectare intrinsecă a parenchimului renal.

Criterii adiționale (neobligatorii, însa susțin prezența diagnosticului):

- volum urinar $< 500 \text{ ml/zi}$;
- sodiul urinar $< 10 \text{ mmol/l}$;
- osmolalitatea urinară $>$ osmolalitatea plasmatică;
- hematii în urină sub 50 pe câmp vizual;
- sodiul seric $> 130 \text{ mmol/l}$.

Analiza generală a sângelui: nespecifică. Leucocitoza în infecții bacteriene (afectarea renală este reversibilă), în hemoragia variceală cade hematocritul, scad trombocitele.

Electroliții serici și funcția renală - modificările incluse în criteriile de diagnostic.

Teste hepatice și timpul protrombinei, α -fetoproteina (asocierea hepatomului). Hemocultura. Examinarea lichidului ascitic.

Analiza generală a urinei: proteinuria sau hematuria marcată denotă afectarea renală organică.

Electroliți urinari: excreția sodiului urinar $< 5 \text{ mmol/l}$ este factor de risc major. Nivelul natriului și creatininei urinare utilizate pentru calcularea excreției fractionate a natriului ce permite diferențierea SHR de afectarea organică renală.

Investigații imagistice

USG abdominală exclude afectarea renală intrinsecă, hidronefroza.

EchoCG pentru evaluarea presarcinii ventriculului drept și performanței cardiace ca răspuns la substituția volemică.

Proceduri

Paracenteza. Cateterizarea vezicii urinare.

PBR. Examenul histologic renal este normal (SHR are caracter funcțional).

6. Diagnostic diferențial

Necroza tubulară acută. GN acută. GNMP. GNMe. GN proliferativă difuză. Azotemie prerenală cauzată de depleție volemică. Azotemie postrenală de cauză obstructivă. Nefrotoxicitate indusă de medicamente. Afectare renovasculară

7. Prognostic

În SHR tip 1 supraviețuire 2 săptămâni, rareori peste 10 săptămâni.

În SHR tip 2 supraviețuirea medie 3-6 luni.

8. Tratament

Tratamentul ideal - transplant hepatic.

Limitarea sării < 2 g/zi; aportul proteic limitat doar în encefalopatie severă.

Activitatea fizică nu va fi limitată.

Analogii vasopresinei. Ameliorează disfuncția circulatorie secundară vasodilatării splanhnice, cresc RFG, perfuzia renală și debitul urinar.

Simpatomimetice (dopamina). Ameliorează perfuzia renală.

Antioxidanți (ameliorarea funcției renale în colestaza acută cu insuficiență renală).

Antibiotice (doar la pacienții cu disfuncție renală datorată infecției).

Expansiune volemică (pentru corecția parametrilor hemodinamici). Albumina.

Tratamentul chirurgical. Șunt peritoneovenos. Șunt portocav sau portosistemic (puțin indicate). Transplantul hepatic.

R *Subiectul XXXIX* INICHIUL ȘI SARCINA

1. Generalități

Modificări *structurale* renale în sarcina normală

Rinichii cresc în dimensiuni (cu 1-1,5 cm) ca rezultat al creșterii volumului vascular și interstițial (nu este hipertrofie compensatorie). Modificări în sistemul colector: dilatarea calicelor, bazinetelor, ureterelor (progesteronul relaxează fibrele musculare netede). Staza urinară din cursul sarcinii, cât și refluxul vezico-ureteral prezintă un teren favorabil pentru dezvoltarea bacteriuriei asimptomatice și infecției urinare.

Modificări *funcționale*

Creșterea RFG și fluxului plasmatic prin reducerea rezistenței arteriolelor aferente și eferente renale (hormonul ovarian relaxina mărește activitatea gelatinazei vasculare, conducând la vasodilatație renală și relaxează arterele renale mici prin intermediul receptorului endotelial și oxidului nitric). Majorarea proteinuriei secundar creșterii RFG și reducerii reabsorbției tubulare proximale. Glucozurie (prin micșorarea reabsorbției tubulare) și aminoacidurie neselectivă. Modificări în statutul osmotic, rezultând reducerea Na⁺ seric cu 5 mmol/l. Clearance-ul creatininei crește substanțial în sarcină: creatinina serică scade de la 100 μmol/l la 50 μmol/l. Valorile creatininei serice, ureei, acidului uric normale pentru o femeie negestantă sunt mari pentru o gravidă și reflectă afectarea renală.

2. Infecțiile tractului urinar

Hipotonia și dilatarea căilor urinare, refluxul vezico-ureteral, pH urinar crescut crează condiții favorabile dezvoltării infecțiilor urinare (ITU).

Bacteriuria asimptomatică

Se definește prin prezența unui număr de germeni peste 100000/ml de urină la două determinări consecutive în absența semnelor clinice de infecție urinară. Bacteriuria asimptomatică netratată poate cauza dezvoltarea infecției active a tractului urinar, pielonefritei acute, sporind riscul complicațiilor fetale (prematuritate, hipotrofie). Pielonefrita se dezvoltă în 30% cazuri de bacteriurie asimptomatică netratată. Tratament: amoxicilină 250 mg x 3 ori, cefalexină 250 mg x 2 ori, nitrofurantoin 100 mg. Durata tratamentului 7-14 zile. După rezolvarea bacteriuriei se va cerceta urocultura lunar.

Cistita

Întâlnită la 15% dintre gravide. Manifestată prin polakiurie, disurie, jenă suprapubiană în lipsa semnelor sistemice. Leucociturie, bacteriurie. Simptomele de cistită cu piurie (leucociturie) și urină sterilă pot fi consecințele uretritei prin *Chlamidia trachomatis*. Tratament: ampicilină 2 g/zi (3-7 zile), amoxicilină 3 g (doză unică).

Pielonefrita

Pielonefrita acută întâlnită la 12% din gravide, cu precădere în trimestrul II-III de sarcină (trimestrul I - 2%, trimestrul II - 52%, trimestrul III - 46%). Factori predispozanți: perturbarea fluxului de urină din căile urinare superioare (hipotonie, compresia uterului gravid, reflux vezico-ureteral), prezența factorului infecțios, cât și scăderea imunității gravidei. Germeni: *Escherichia coli* (80-85%), *Klebsiella pneumoniae* (5%), *Enterobacter* (3%), *Proteus* (5%), *S. saprophyticus* (2%), *Streptococcus* β-hemolitic.

Tabloul clinic. Debut brusc, febră 39-40°C, frisoane, alterarea stării generale, lombalgii, disurie. Urina tulbure, leucociturie semnificativă, cilindri leucocitari. Urocultura pozitivă. Leucocitoză, VSH crescut. Evoluția în majoritatea cazurilor favorabilă. În 15% cazuri bacteriemie. Cazurile severe pot provoca naștere prematură, hipotrofia fătului, hemoliză, SDRA, sepsis, deces.

Tratamentul în staționar. Se administrează i.v. ampicilina, amoxicilina, cefalosporine generația III, macrolide, vancomicina, terapia de dezintoxicare. Durata tratamentului 7-14 zile, control bacteriologic repetat. Antibioticoterapia se continuă ulterior *per os* (2-3 săptămâni). Terapia antibacteriană de durată este necesară din cauza tendinței infecției urinare înalte de a persista și a recidiva în sarcină.

3. Insuficiența renală acută

IRA este mai frecventă în I trimestru al sarcinii (legată de avortul spontan, septic) și în trimestrul III (complicații obstetricale). Poate apărea pe un rinichi indemn sau pe fondalul unei patologii renale preexistente. Incidența IRA cauzate de sepsis a

diminuat ultimii 30 ani, comparativ cu celelalte cauze, obstetricale. Agentul microbial mai frecvent depistat în sepsisul postavortal este *Clostridium welchii*.

Clasificarea patogenică cuprinde 3 tipuri:

1. Prerenală: hemoragie, depleție volemică (pierderi gastrointestinale, arsuri), debit cardiac scăzut (din afecțiuni ale miocardului, valvulopatii, aritmii), vasodilatație sistemică (sepsis, anafilaxie), CID.

2. Renală:

- necroza tubulară acută: survine după un proces ischemic sau toxic. Cauze pot fi: hemoragia, embolism cu lichid amniotic, moartea intrauterină a fătului, medicamente nefrotoxice (gentamicina);

- necroza corticală renală: în preeclampsie, avort septic. Simptomatologia este similară necrozei tubulare acute;

- microangiopatia trombotică: sindromul hemolítico-uremic și purpura trombotică trombocitopenică. Ambele angiopatii trebuie diferențiate de sindromul HELLP.

3. Postrenală: obstrucții. Diagnosticul este dificil din cauza dilatării fiziologice a sistemului colector. Pielografia retrogradă poate fi necesară, dar aceasta comportă riscuri pentru făt.

Stadializare

Stadiul incipient. Stadiul oligo-anuric. Stadiul de restabilire a diurezei (poliurie, dereglări hidroelectrolitice). Stadiul de restabilire a funcției renale.

Diagnostic

Oligoanurie (<100 ml/zi), acidoză metabolică, azotemie, hiperkaliemie. TA normală sau scăzută, proteinurie.

IRA funcțională poate trece rapid în cea organică,

Tratament

Tratamentul factorilor etiologici.

Asigurarea echilibrului hidro-electrolitic.

Hemodializă.

4. Sarcina și patologia renală preexistentă

La femeile cu BCR decompensată sarcina contraindicată (IRC progresează după naștere sau se dezvoltă IRA, sunt frecvente preeclampsiiile severe). Când BCR este ușoară, sarcina nu agravează substanțial evoluția bolii.

Nu este importantă cauza BCR pentru aprecierea prognosticului bolii în sarcină, cu excepția nefropatiei diabetice și nefritei lupice.

Nefropatia diabetică progresează la 45% dintre gestante.

Nefrita lupică este o cauză frecventă a IRC la femeile de vârstă reproductivă. Fiecare exacerbare a bolii crește riscul IR. În sarcină în 50% cazuri au loc exacerbări ale bolii, totuși sunt mai puțin frecvente la pacientele, care au fost în remisiune peste

6 luni. Pierderea sarcinii la femeile cu nefrită lupică se întâlnește în 50% cazuri (riscul este sporit de prezența Ac anticardiolipinici). Agravarea disfuncției renale sau apariția HTA dictează avortul terapeutic.

2) Efectul BCR asupra sarcinii

Complicațiile materne și fetale mai frecvente la femeile cu BCR (chiar și în BCR ușoară): avort spontan, prematuritate, retard în dezvoltarea intrauterină, detresă respiratorie a nou-născutului, deces perinatal. Factori asociați complicațiilor severe: HTA precoce, severă; proteinurie cu valori nefrotice.

La femeile cu boli renale cronice, atât timp cât funcția renală este normală sau ușor compromisă, în lipsa HTA sau proteinuriei masive, prognosticul obstetrical poate fi favorabil, iar efectele nocive asupra funcției renale pot fi minime. Gradul afectării renale pregestaționale este cel mai important factor determinant al efectului sarcinii asupra evoluției bolii.

Tratament: În BCR moderată - tratament conservator, monitorizarea echilibrului hidro-electrolitic, TA. În BCR severă se recurge la hemodializă.

5. Preeclampsia

Preeclampsia afecțiune vasculară sistemică asociată cu gestația, ce include edeme, HTA, proteinurie. Preeclampsia complică 5% din sarcini, fiind una din cauzele cele mai frecvente ale morbidității și mortalității materne, cât și a complicațiilor fetale.

Mecanismul exact al preeclampsiei necunoscut. Considerată o patologie a placentei, nașterea și eliminarea placentei conduce la dispariția rapidă a simptomelor.

Factorul fiziopatologic principal - ischemia utero-placentară. Combinarea factorilor genetici și de mediu conduce la invadarea inadecvată a arterelor spiralate uterine de către trofoblaștii placentari. Rezultă incapacitatea vaselor uterine să se transforme din vase de calibru mic într-un sistem cu capacitate mai mare. Rezultatul este ischemia utero-placentară, care cauzează disfuncția endotelială generalizată.

Ischemia utero-placentară cauzează stresul oxidativ, eliberarea citokinei tirozinkinaza-1 (sFlt-1), scăderea factorului placentar de creștere (PlGF) și a factorului de creștere vascular endotelial (VEGF).

Rezultă o *predominare a antiangiogenezei în organism, cauzând disfuncția endotelială și afectarea microvasculară*, care stau la baza patologiei.

Factori de risc pentru preeclampsie: vârsta sub 16 ani sau peste 35 ani, primipare, sarcină gemelară, obezitatea, HTA cronică.

Tablou clinic

- durere în epigastru sau hipocondrul drept (edem, ischemie hepatică);
- proteinurie ($> 500 \text{ mg}/24 \text{ ore}$);
- hipovolemie;

- hemoconcentrație;
- trombocitopenie (rezultat al activării plachetare și agregării microvasculare);
- anemie (schizocite, sferocite, anemie hemolitică microangiopatică);
- IRA: necroză tubulară acută, necroză corticală acută (hipoperfuzie renală persistentă);

- sindromul HELLP: hemoliză, enzime hepatice crescute, trombocitopenie. Este o formă severă de preeclampsie, cu afectare hepatică.

Afectarea renală în preeclampsie:

La majoritatea femeilor cu preeclampsie RFG și fluxul plasmatic renal sunt ușor scăzute ca o consecință a majorării rezistenței arteriolelor aferente și reducerii coeficientului de ultrafiltrare. Are loc reducerea *clearance*-ului renal, scăderea filtrării acidului uric și majorarea reabsorbției tubulare proximale cuplate cu sodiul. Creșterea excreției proteice urinare în preeclampsie este secundară alterării selectivității filtrului glomerular și compromiterii reabsorbției tubulare proximale.

Pattern-ul histologic caracteristic preeclampsiei este *endotelioza capilară glomerulară* - hiperplazie a celulelor endoteliale ale glomerulilor, cu blocarea lumenului capilar. Patologia terțiară a rinichilor în preeclampsie este insuficiența renală acută, ca urmare a necrozei tubulare corticale.

Diagnostic

Hemoglobina scăzută în hemoliză. Hematocritul - hemoconcentrația confirmă prezența preeclampsiei. Trombocitele - trombocitopenie în preeclampsia severă.

Excreția nictimală de proteină: proteinuria în prezența HTA gestaționale poate fi considerată preeclampsie.

Creatinina, ureea în ser - majorate în afectarea marcată a funcției renale.

Acidul uric - hiperuricemia permite diagnosticul diferențial cu HTA cronică. Hiperuricemia $> 0,35 \text{ mmol/l}$ indică o formă severă a preeclampsiei.

Transaminazele crescute în preeclampsia severă cu afectarea ficatului (sindromul HELLP).

Testele hemostazei - coagulopatie în formele severe.

Screening-test: Se arată utile pentru diagnosticarea preeclampsiei în faza asimptomatică determinarea PIGF (factorul placentar de creștere) urinar și sFlt-1 (tirozin-kinaza-1).

Tratament

Toate încercările terapeutice de corecție a modificărilor patofiziologice din preeclampsie (stimularea diurezei, terapia antihipertensivă, reechilibrarea volemică) sunt paliative.

Singura terapie eficientă a preeclampsiei este nașterea cu eliminarea placentei.

Tratamentul simptomatic

Tratament anticonvulsivant. Sulfat de magneziu 4 g - 20 ml i.v. lent. Doza de menținere 1-2 g/oră. În caz de supradozaj (bradipnee, oligurie, lipsa reflexelor rotuliene) se administrează gluconat de calciu 10% - 10 ml.

Tratament hipotensiv. Se recomandă micșorarea TA când este $> 160/100 \text{ mm Hg}$. TA trebuie să fie peste 90 mm Hg (valori mai mici compromit circulația utero-placentară). Hipotensive cu acțiune rapidă: nifedipina, nitroprusiatul de sodiu (fetotoxicitate la administrarea peste 4 ore). Hipotensive cu acțiune lentă: metildopa.

BIBLIOGRAFIE SELECTIVĂ

1. Botnaru V., *Elemente de nefrologie*, Chișinău, 2002, 227 p.
2. Brenner B. M., Brenner and Rector's, *The Kidney*, 8th ed, 2008
3. Covic A., Covic M., Segall L., *Manual de nefrologie*, București, 2008, 445 p.
4. *Davidson's Principles and Practice of medicine*, (Eds. Edwards C., Bouchier I., Haslett C., Chilvers E.), Churchill Livingstone, 1995, 1203 p.
5. Davison A., Cameron J. S., (et. al.), *Oxford text book of nephrology*, 3rd ed., 2005
6. Fogo A. B., Cohen A. H., *Fundamentals of renal pathology*, 2006, 221 p.
7. Gherasim L., *Medicina internă*, vol. IV, București 2003, 717 p.
8. Greenberg A (ed), *Primer on kidney disease*, Academic Press, 1998, 542 p.
9. *Harrison Principiile medicinei interne*, Teora, București, 1997, 2270 p.
10. Kumar P., Clark M. (eds), *Clinical medicine*, Bailliere Tindall, 1987, 1012 p.
11. O' Callghan C., Brenner B. M., *The kidney at a glance*, 200, 120 p.
12. *Oxford textbook of medicine*, Oxford University Press, vol II, 1996, p. 3099-3338
13. Pusey C. D., *The treatment of glomerulonephritis*, 1999, 227 p.
14. Rusnac T., *Maladiile nefro-urinare la copil*, Chișinău 2001, 280 p.
15. Schrier R (ed), *Manual of nephrology*, Lippincott Williams Wilkins, 2000, 310 p.
16. Schrier R, Robert W., *Diseases of the kidney and urinary tract*, 8 th ed., 2007
17. Sobh M. A., *Essentials of clinical nephrology*, 2000, 422 p.
18. Stein A., Wild J., Cook P., *Vital nephrology*, 2002, 109 p.
19. Șerban V., *Medicină internă*. Timișoara, 1995-1997
20. Ungureanu G., Covic M., *Terapeutică medicală*, Editura Poliform, Iași, 2000, p. 393 - 457
21. Ursea N. *Manual de nefrologie*, București, 2001, 1428 p.
22. Woo Keng They, *Clinical nephrology*, 1998, 340 p.
23. Wyngaarden J. B., Smith L. H., Bennett J. C. (eds), *Cecil text book of medicine* Saunders Company, Philadelphia, 1992, p. 477-619.
24. *Руководство по медицине* (The Merck Manual). Диагностика и Терапия, в 2-х томах. М. Мир. 1997
25. *Терапевтический справочник вашингтонского университета.*, под редакцией Вудли, перевод с английского В. А. Ананича, стр. 300-320. М., 1995
26. Храйчик Д., Седор Д., Ганц М., *Секреты нефрологии*, (перевод с английского), Санкт- Петербург, 2001, 302 стр.
27. Шанин В. Ю., *Клиническая патофизиология*, СПб. 1998

ANEXE

Anexa I

URINA NORMALĂ, CARACTERISTICI FIZICE ȘI COMPOZIȚIE

Caracteristici fizice

	Valori medii	Limite
1. Volumul urinar, <i>ml</i>		
Bărbați	1015	510-2000
Femei	989	500-1875
2. pH urinar	5,7	4,5-8,0
3. Densitate urinară	1015	1002-1030
4. Osmolaritate urinară (<i>mmOsm/kg</i>)	850	50-1400

Constituenți chimici

A. Componenta organică

	Valori medii	Limite
1. Compuși azotați		
Azot total <i>mmol/l</i>	820	600-1200
Uree <i>g/24 ore</i>	20,6	6,9-16,1 <i>g/24 ore</i>
Creatinină		20-40
Bărbați <i>mmol/24 ore</i>	15,9	12-18
<i>g/24 ore</i>	1,80	1,2-1
Femei <i>mmol/24 ore</i>	10,3	9-12
<i>g/24 ore</i>	1,17	0,9-1,5
Acid uric <i>mmol/24 ore</i>	3,14	2,5-4,5
<i>g/24 ore</i>	0,5	0,3-1,0
Alte baze purinice <i>mg/l</i>	0,35	0,01-0,6
Amoniac <i>mmol/24 ore</i>	42,7	20-60
<i>g/24 ore</i>	700	500-8000
Proteine totale		
<i>mg/24 ore</i>	61,60	47,0-76,20
Albumine		
<i>mg/24 ore</i>	6,10	1,64-34,20
Haptoglobina		
<i>mg/24 ore</i>	0,09	0,00-2,25
Transferina		
<i>mg/24 ore</i>	0,69	0,00-3,150
β_2 -microglobulina		
<i>mg/24 ore</i>	0,04	0,00-0,14
Glicoproteina Tamm-Horsfall		
<i>g/24 ore</i>	38,9	$\pm 16,5$
2. Porfirine și compuși înrudiți		
Urobilinogen		
<i>mg/24 ore</i>	0,36	0,05-2,5
Bilirubină		
<i>μmol/l</i>	0,5	0,03-3,2
<i>mg/l</i>	0,3	0,02-1,9

3. Compuși neazotați

Glucoza	$\mu\text{mol}/24$ ore	393	0-1070
	$\text{mg}/\text{kg}/24$ ore	71	0-193
Fructoza	$\text{mg}/\text{kg}/24$ ore	0,260	
Lactoza	$\text{mg}/24$ ore	28	0-91
Corpi cetonici	$\text{mmol}/24$ ore	<100	
	$\text{mg}/24$ ore	<100	
Lipide			
Lipide totale	$\text{mg}/24$ ore	15,6	0-31,8
Colesterol	$\text{mg}/24$ ore	2,7	1,2-3,8
Fosfolipide	$\text{mg}/24$ ore	9,5	7,0-13,3
4. Enzime în urină			
α -amilaza	$\text{U}/24$ ore	240	30-450
Uropepsinogen	$\text{U}/24$ ore	40	2-78
Lactat dehidrogenază	$\text{U}/24$ ore	<13,4	

A. Componenta organică

1. Electroliți

Sodiu			
Bărbați	$\text{mmol}/24$ ore	177	120-220
Femei	$\text{mmol}/24$ ore	128	50-500
Potasiu			
Bărbați	$\text{mmol}/24$ ore	57	35-80
Femei	$\text{mmol}/24$ ore	47	35-80
Calciu			
Bărbați	$\text{mmol}/24$ ore	5,94	4-8
Femei	$\text{mmol}/24$ ore	4,54	3-5
Magneziu			
Bărbați	$\text{mmol}/24$ ore	21,4	9,4-33,4
Femei	$\text{mmol}/24$ ore	17,6	6,8-28,4
Fosfor	$\text{mmol}/24$ ore	45,5	26-65
	$\text{g}/24$ ore	1,4	0,8-2,0
Clor	$\text{mmol}/24$ ore	135	120-250
	$\text{g}/24$ ore	6,5	4-9
Sulf	$\text{mmol}/24$ ore	41,3	39-47
	$\text{g}/24$ ore	1,32	1,24-1,49

Anexa II

CONSTITUENȚII AZOTULUI TOTAL NEPROTEIC

Azotul total	mg/dl	Nivel normal	% azot
Azotul ureic 50%	20-40		20
Azotul neproteic rezidual 50%	30-40		
- acid uric	2-4,5		1,2
- creatinină	0,8-1,2		0,4
- amoniac	0,1		0,08
- aminoacizi	50		8
- polipeptide	50		8
- indoxil	0,08		-

Anexa III

CORELAȚIILE DINTRE CREATININEMIE ȘI NUMĂRUL DE NEFRONI FUNCȚIONALI

Cretininemie (mg/dL)	Numărul nefroni funcționali (%)
1,5	50
2	30
3	20
4	15
6	10
8	8
11	5
14	1

Anexa IV

EXAMENUL CANTITATIV AL SEDIMENTULUI URINAR (METODA NECIPORENCO)

Indicii	Valori normale	
	În 1 ml urină	În 1 l urină
Leucocite	< 4000	< 4×10^6
Eritrocite	< 1000	< 1×10^6
Cilindri	< 20	< 20×10^3

SEDIMENTUL URINEI (EXAMENUL MICROSCOPIC)

Indicii	Norma
Celule epiteliale	
a) plate	0-3 în câmpul de vedere
b) intermediare	nu se depistează
c) renale	nu se depistează
Leucocite	1-3 în câmpul de vedere
Eritrocite	0-unece în câmpul de vedere
Cilindri	
a) hialini	nu se depistează
b) granuloși	nu se depistează
c) ceroși	nu se depistează
d) epiteliali	nu se depistează
e) leucocitari	nu se depistează
f) eritrocitari	nu se depistează
g) pigmentari	nu se depistează
Mucus	Nu se depistează sau în cantități mici
Bacterii	Lipsesc sau sunt prezente în cantități mici (sub 50000/ml)

**COMPARAȚIE ÎNTRE CONCENTRAȚIILE PLASMATICE,
CANTITĂȚILE EXCRETATE ÎN 24 ORE PE CALE URINARĂ ÎNTR-UN
VOLUȚ URINAR MEDIU DE 1,5 L ȘI CONCENTRAȚIILE
URINARE MEDII LA UN SUBIECT CU ALIMENTAȚIE NORMALĂ**

Elemente	Concentrații plasmatic medii/litru	Excreție urinare pe 24 ore la un volum urinar mediu de 1,5 l	Concentrații urinare medii/litru
Sodiu	140 mmol/l	80-200 mmol	50-140 mmol
Potasiu	5 mmol	60-120 mmol	50-110 mmol
Calciu	2,5 mmol	40-200 mmol	25-135 mmol
Clor	100 mmol	80-200 mmol	80-140 mmol
Bicarbonat	27 mmol	0	0
Uree	4,2 mmol	250-600 mmol	170-420
Creatinina	80 μmol	7-15 mmol	5-10 mmol
Acid uric	250 μmol	5-10 mmol	3-7 mmol
Amoniu	Urme	30-70 mmol	20-50 mmol
Proteine	70 g	0	0
Glucosa	5,55 mmol	0	0

Anexa VII

EXAMENUL CANTITATIV AL SEDIMENTULUI URINAR (METODA ADDIS-KAKOVSKI)

Indicii	Valori normale (În cantitatea de urină de 24 ore)
Leucocite	65.000-2.000.000
Eritrocite	130.000-1.000.000
Cilindri	80-2000

Anexa VIII

COMPOZIȚIA IONICĂ A PLASMEI

Cantioni	Plasma
Na ⁺	135-145 <i>mmol/l</i>
K ⁺	3,5-5,1 <i>mmol/l</i>
Ca ²⁺	2,1-2,55 <i>mmol/l</i>
Mg ²⁺	0,65-1,05 <i>mmol/l</i>
Anioni	
Cl ⁻	98-106 <i>mmol/l</i>
HCO ₃ ⁻	20-28 <i>mmol/l</i>
PO ₄ ^{3-,3-}	0,87-1,45 <i>nmol/l</i>
Proteine	60-80 g/l

Anexa IX

AZOTUL REZIDUAL (APROTEIC) SERIC ȘI UNELE COMPONENTE ALE LUI

Indicii	Unități SI	Unități învechite
Azotul rezidual	14,3-28,6 <i>mmol/l</i>	20-40 <i>mg%</i>
Ureea	2,5-8,3 <i>mmol/l</i>	20-40 <i>mg%</i>
Acidul uric B	0,24-0,50 <i>mmol/l</i>	4,0-8,5 <i>mg%</i>
F	0,16-0,44 <i>mmol/l</i>	2,8-7,5 <i>mg%</i>
Creatinina	44-88 <i>μkmol/l</i>	1,0-2,0 <i>mg%</i>
Indicanul	0,87-3,13 <i>mkmol/l</i>	0,02-0,08 <i>mg%</i>
Nivelul moleculelor cu masă medie	0,22-0,26 <i>un. conv.</i>	0,22-0,26 <i>un. conv.</i>

ELECTROFOREZA PROTEINELOR SERICE

	Electroforeza pe hîrtie		Electroforeza pe acetat de celuloză	
	media	limite	media	limite
Poteine totale	100		100	
Albumine	65,2	58-72	59,6	52,2-67,0
Globuline	34,4	28-42		
α -globuline	10,9	8,4-14,2		
α_1 -globuline	4,1	3,1-6,6	3,5	2,4-4,6
β -globuline	9,8	6,1-12	11,9	9,1-14,7
γ -globuline	14,1	10,3-18,4	14,8	9,0-20,6
Raport alb/glob	1,92		1,48	

CARACTERISTICILE STRUCTURALE ALE RINICHULUI LA ADULT

Greutate	150 g
Lungime	12-14 cm
Latime	7 cm
Grosime	3 cm
Grosimea medie a corticale	1 cm
Numărul de piramide sau lobuli	8-10
Număr mediu de grupe caliceale	3
Număr de glomeruli	10^6 - 12^6
Lungimea tubului proximal	12-24 mm; diametru 50-64 μ
Lungimea ansei Henle (porțiunea subțire)	0-14 mm; diametru 14-22 μ
Segmentul gros ascendent	6-18 mm; diametru 20-50 μ
Tubul distal	2-9 mm
Tubul colector	22 mm; diametru 200 μ

CORPI CETONICI SERICI

Cantitatea totală	0,13-0,17 mmol/l
Acidul lactic	0,6-1,7 mmol/l
Acidul piruvic	46-114 μ kmol/l

Anexa XIII

OSMOLARITATEA ȘI pH-UL SANGUIN

Osmolaritatea plasmatică	280-295 mOsm/l
Presiunea osmotică	6,51 atm; 4,950 torr
Presiunea coloid osmotică	2,4 torr
Punctul crioscopic (°C)	0,540
pH (38°C)	
Sînge arterial complet	7,40±0,02
Sînge capilar complet	7,39
Plasma venoasă	7,39
pH (variații fiziologice)	7,35-7,45

Anexa XIV

ASPECTE ECOGRAFICE ALE RINICHIULUI NORMAL

- Dimensiuni 11-12,5x5-6,4 *cm*
- Grosimea parenchimului renal anterior și posterior =1,5-2 *cm*; scade odată cu înaintarea în vîrstă
- Ecogenitatea parenchimului renal este mai scăzută decît a ficatului și splinei
- Raportul dintre grosimea parenchimului și cea a sistemului pielocaliceal (indexul PP) are o valoare de 1,6-1,7 (la adultul pînă la 30 ani) și de aproximativ 1,1 (pînă la 60 ani)
- Între piramidele renale (aproximativ 1-2 *cm* lățime) predomină uneori coloanele lui Bertini spre bazinet
- Venele renale au un calibru mai mare și se delimitează mai bine decît arterele (în secțiune transversală se văd pînă la abușarea lor în vena cavă inferioară)

Alte cărți ale autorului

- **Hipertensiunea arterială: aspecte clinice**, Chișinău, 1996
- **Bolile cardiovasculare: aspecte de diagnostic**, Chișinău, 1997
- **Examenul clinic în afecțiunile aparatului respirator** (cu A.Gavriliuc și Raisa Hotineanu), Chișinău, 1998
- **Pneumoniile: ghid de practică medicală**, Chișinău, 1999
- **Medicină internă: lucrări practice** (colectiv), Chișinău, 1999
- **Hipertensiunea arterială: recomandări practice** (cu M.Popovici, A.Carauș), Chișinău, 1999
- **Astmul bronșic: ghid de practică medicală** (cu Sofia Cojocar și Ludmila Panfil), Chișinău, 2000
- **Bolile aparatului respirator** (colectiv), Chișinău, 2001
Lucrare distinsă cu Premiul Academiei de științe din Moldova în 2003
- **Elemente de nefrologie** (colectiv), Chișinău, 2002
- **Atelectazia pulmonară** (cu Oxana Bărbieru, A.Cebotari, A.Gavriliuc), Chișinău, 2003
- **Pneumoniile: ghid de practică medicală** (cu A.Gavriliuc, Doina Rusu), Chișinău, 2004
- **Boli cardiovasculare** (colectiv), Chișinău, 2004
- **Dislipidemiile: ghid de practică medicală** (cu A.Corlăteanu), Chișinău, 2004
- **Semiologia radiologică a toracelui** (colectiv), Chișinău, 2005
- **Examenul clinic în afecțiunile aparatului digestiv** (cu A.Gavriliuc), Chișinău, 2005
- **Compendiu de gastroenterologie** (colectiv), Chișinău, 2006.
- **Elemente de nefrologie ediție revizuită** (colectiv), Chișinău, 2007
- **Evaluarea funcțională respiratorie** (cu A.Corlăteanu), Chișinău, 2007
- **Pneumonitele interstițiale idiopatice** (colectiv), Chișinău 2007
- **Medicina internă. Breviar: modulul pneumologie** (colectiv), Chișinău, 2008
- **Medicina internă. Breviar: modulul gastroenterologie/hepatologie** (colectiv), Chișinău, 2008
- **Boli cardiovasculare ediție revizuită** (colectiv), Chișinău, 2008
- **Medicina internă. Breviar: modulul cardiologie** (colectiv), Chișinău, 2008
- **Pneumologie** (colectiv), Chișinău, 2009
- **Профилактика артериальной гипертензии** (în limba rusă) (cu A.Izvorean), Chișinău, 1992
- **Очерки клинической кардиологии** (în limba rusă) (colectiv), Chișinău, 2003
- **Обследование при болезнях дыхательной системы** (în limba rusă) (cu A.Gavriliuc, A.Corlăteanu), Chișinău, 2005
- **Обследование при болезнях органов пищеварения** (în limba rusă) (cu A.Gavriliuc), Chișinău, 2006