



Curs nr. 2

Nefropatii tubulo interstitiale

Sef de lucrari Dr. Zaharie Sorin Ioan
UMF Craiova

Definitia si clasificarea NI

■ **Definitie:** NI sunt afectiuni renale, in care:

- leziunile principale sunt localizate in interstitiul renal
- afectarea tubulara survine tardiv,
- cu pastrarea integritatii glomerulare si a vascularizatiei intrarenale.

■ **Clasificarea evolutiva:**

- acute (NIA)
- cronice (NIC)

Epidemiologia NIA

- **Varsta:** NIA survin la orice varsta, cu prevalenta maxima in decada 50–60 de ani.
- **Sex** Masculin/Feminin = 1/1
- **Incidenta:**
 - In crestere, in mod special datorita expunerii la un numar mare de agenti nefrotoxici (druguri, substante toxice industriale);
 - NIA reprezinta una din cauzele principale de injurie renala acuta (IRA), de obicei reversibila;
 - La pacientii cu IRA de cauza necunoscuta, supusi biopsiei renale, NIA atinge 15%.

Etiologia NIA

Cele mai frecvente cauze de NIA sunt:

- NIA induse de **medicamente** (85%)
- NIA **infectioase** (10%)
- NIA **imunologice** (1%)
- NIA **idiopatica** (4%)

Patogenia nefropatiilor interstițiale

■ **Infectioasa:**

- Primare renale (pielonefrita acuta, tuberculoza renala)
- Sistemice (Streptococ de Grup B)

■ **Imunologica**

- Alergic: la medicamente
- Auto-imun: ex. sindrom Sjögren
- Alloimun: rețetul acut de allogrefa renala

■ **Toxica:** intoxicatie cu metale grele (Plumb, Cadmiu), nefropatia endemica balcanica

■ **Metabolica:** oxaloza secundara malabsorbției

■ **Obstructiva:** stenoza de jonctiune ureteral- pelvica

■ **Radiatii:** nefrita interstitiala radica

■ **Idiopatica:** sarcoidoza

NIA: Manifestari clinice tipice

- pacient asimptomatic sau cu afectiune acuta extrarenala
- Cu **injurie renala acuta (IRA)** - (cresterea progresiva a creatininei si ureei serice) dar **fara** evidenta de:
 - Afectare glomerulara sau arteriala renala (IRA de cauza renala)
 - IRA prerenala (hipovolemie, soc etc.)
 - IRA postrenala (ureterohidronefroza la ecografia renala)
- De obicei un pacient la care s-a administrat medicatie noua

Diagnostic NIA

- **injurie renală acută (IRA) oligurică sau cu diureză păstrată;**
- **triada clinică:** **febră, rash cutanat și artralгии** cu debut brusc se întâlnește la 1/3 din NIA post-medicaamentoasă;
- **eventual durere lombară bilaterală** (distensia capsulei renale datorită edemului interstițial);
- **sediment urinar activ:** leucociturie, cilindri leucocitari, eventual bacteriurie (în NIA infecțioase)

AIN medicamentoasa

Epidemiologie

- 85 % din NIA
- 1/3 din NIA medicamentoase sunt datorate antibioticelor
- Medicamentul implicat a fost initiat cu 3-21 de zile inainte de NIA cu IRA
- Readministrarea medicamentului duce la reaparitia NIA, confirmand mecanismul imun al bolii

NIA medicamentoasa: etiologie si patogenie

■ Etiologie:

- Antibiotice (peniciline si cefalosporine, ciprofloxacin, macrolide, vancomicin, isoniazid, rifampicin),
- Diuretice (furosemid, tiazide, triamteren)
- AINS – aproape toate
- altele – allopurinol, acyclovir, amlodipina, omeprazol

■ Patogenie:

mecanism alergic mediat de limfocitele T – reactie imuna la drog sau proteina proprie conjugata (haptena) urmata ulterior de acumularea de limfocite, plasmocite si histiocite

AIN medicamentoasa: simptome si semne clinice

- **Triada clinica** (cu debut acut –la 1/3 din cazurile de NIA medicamentoasa)
 - febra
 - eruptie cutanata
 - artralгии
- Oliguria (semn de IRA) sau diureza “conservata” (normala)
- eventual durere lombara bilaterala (distensia capsulei renale)

NIA medicamentoasa indusa de AINS

- febra, eruptia cutanata si eozinofilia apar rar,
- IRA cu proteinurie masiva ($> 3,5$ g/24 ore = sindrom nefrotic) prin glomerulopatie cu leziuni minime este obisnuita
- Aparitia proteinuriei poate fi manifesta clinic (edem nefrotic) dupa cateva zile pana la cateva luni dupa administrarea AINS incriminat (de la 2 saptamani la 18 luni)

NIA medicamentoasa: evaluare biologica

■ Sange

- Cresterea ureei si creatininei serice (IRA)
- Eosinofilie

■ Urina

- eosinofilurie (nespecifica, apare si in prostatita, cancer de vezica urinara).
- dipstick – normal sau hematuria modesta si proteinuria
- Proteinurie /24 ore sub 1g, predomina beta-2-microglobulina (marker de injurie tubulara).
- *Sediment urinar activ*: leucocituria, cilindri leucocitari, hematuria inferioara leucocituriei,

NIA medicamentoasa : evaluare imagistica

■ Ecografie renala

- Nu arata modificari specifice imagistice; permite excluderea cauzelor obstructive de IRA
- Releva rinichi de dimensiuni normale sau mariti.

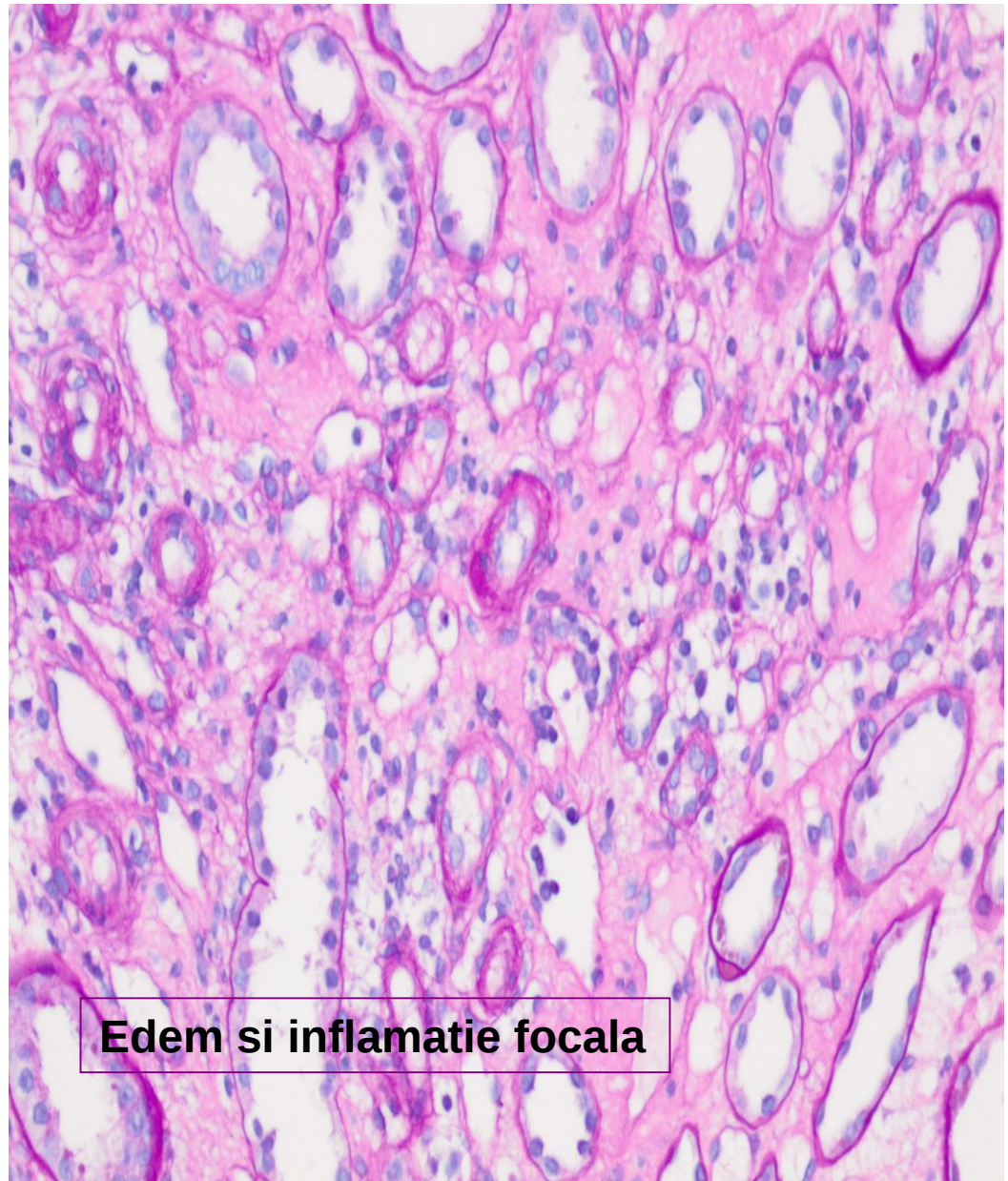
- **Scintigrama renala cu galiu 67** permite diferentierea NIA (rinichii capteaza radiotrasorul) de necroza tubulara acuta (absenta capturii de galium 67 la nivel renal).

Biopsia renala in NIA

- Indicatiile biopsiei renale in IRA cauzata probabil de NIA doar la pacientii cu:
 - NIA medicamentoasa certa fara rezolutie a IRA dupa 10 zile de la intreruperea medicamentului
 - la toti pacientii cu NIA medicamentoasa si IRA care necesita hemodializa acuta, pentru excluderea altor diagnostice si evaluarea prognosticului pe termen lung

Biopsia renală în NIA

- **Modificări histologice**
 - Infiltrat inflamator intens (cu limfocite și monocite, eventual eosinofile) în interstițiul renal.
 - Glomeruli și vase de sânge renale normale
 - Formarea de granulom cu celule gigante de obicei în NIA secundare tuberculozei.



Edem și inflamatie focala

Evolutia si prognosticul in NIA medicamentoasa

- **Favorabila** - Recuperarea functiei renale dupa intreruperea drogului in 60-90% din cazuri in 1 - 12 luni
- **Cronicizare** dupa analgezice, AINS sau dupa ulilizare indelungata
- **Factori de prognostic nefavorabil**
 - Inflamatie interstitiala severa
 - Granulom (50% ireversibil)
 - Atrofie tubulara
 - Fibroza interstitiala

Tratamentul NIA medicamentoasa

- Intreruperea drogului
- Corticoterapie (prednisolon 1 mg/kg/zi oral) la:
 - Pacientii care necesita hemodializa
 - Pacientii nedializati, daca nu apare o ameliorare a functiei renale la 10 zile dupa oprirea drogului
- Corticoterapia amelioreaza evolutia; cu toate acestea NU exista dovezi certe (nu sunt studii prospective)

NIA infectioase

- **Pielonefrita acuta (PNA)** (vezi ITU)
- **NIA secundara infectiei sistemice**

NIA infectioase

NIA secunara infectiei sistemice

- Injurie directa tubulointerstitala
- Injurie indirecta tubulointerstitala cauzata de medicatia folosita in tratamentul infectiei

Virusi	Bacterii	Fungi	Alti agenti
- Epstein Barr - Cytomegal - Hepatitis C - Herpes simplex - HIV - Hanta - polyoma	-Streptococci -Corynebacterium diphtheriae - Brucella - Spirocheta - Legionella pneumophilia -Yersinia	-Candida albicans -Histoplasma	-Toxoplasma -Leptospira -Rickettsia -Mycobacterium -Chlamydia - Treponema pallidum

NIA imunologice

- Bolile autoimune determina in principal leziuni glomerulare
- Aparitia IRA in evolutia unei boli autoimune se poate datora NIA
- Cele **mai frecvente boli imune asociate cu NIA:**
 - sindromul Sjogren,
 - lupus eritematos sistemic
 - vasculitele

NIA idiopatică (TINU)

- La 10-20% din NIA confirmate bioptic
- NTIA idiopatică (tubulointerstitial nephritis and uveitis – TINU) este întâlnită mai frecvent la tinere
- Lipsesc semnele clinice de hipersensibilizare (rash cutanat, artralгии).
- Examenenele toxicologice, microbiologice și imunologice sunt negative.
- 2 forme:
 - NIA idiopatică cu leziuni glomerulare asociate,
 - NIA idiopatică cu uveită (sindromul oculo-renal) cu uveită anterioară, leziuni interstițiale renale, granulomatoză la nivelul măduvei osoase și ganglionilor limfatici

Nefropatii interstițiale cronice

Definiție: Nefropatiile interstițiale cronice (NIC) reprezintă un grup heterogen de boli renale cronice caracterizate:

- clinic prin manifestări de insuficiență tubulară
- histologic prin leziuni de fibroză interstițială, atrofie tubulară, infiltrat cu limfocite,
- determină de obicei declinul progresiv al funcțiilor renale.

Nefropatii interstițiale cronice (NIC): etiologie

Primary

Metabolic Disturbances

Hypercalcemia/
nephrocalcinosis

Hyperoxaluria

Hypokalemia

Hyperuricemia

Drugs and Toxins

Analgesics

Cadmium

Lead

Nitrosoureas

Chinese herbs

Lithium

Cyclosporine

5-Aminosalicylic acid
(5-ASA)

NSAIDs

Balkan endemic
nephropathy

Immune-Mediated

Renal allograft rejection

Sjögren syndrome

Sarcoidosis

Infection

Bacterial pyelonephritis

Hantavirus

Leptospirosis

Malacoplakia

Xanthogranulomatous pyelonephritis

Hematologic Disorders

Sickle cell disease

Light chain nephropathy

Amyloidosis

Secondary

Secondary chronic tubulointerstitial nephritis encompasses disease in which the primary pathogenic process begins in vascular, glomerular, or tubular systems, and is followed by damage to the tubulointerstitial compartment

NIC: patogenie si manifestari clinice

❑ Patogeneza:

- ❑ persistenta factorului patogenetic din NIA
- ❑ ischemia,
- ❑ reactie imuna cronica

❑ Tablou clinic:

- De obicei TA normala (prin pierdere de sare)
- Nicturie, poliurie (pierderea capacitatii de concentrare a urinii)

❑ Ecografie – rinichi mici, simetrici (exceptie in nefropatia de reflux)

❑ Biologic:

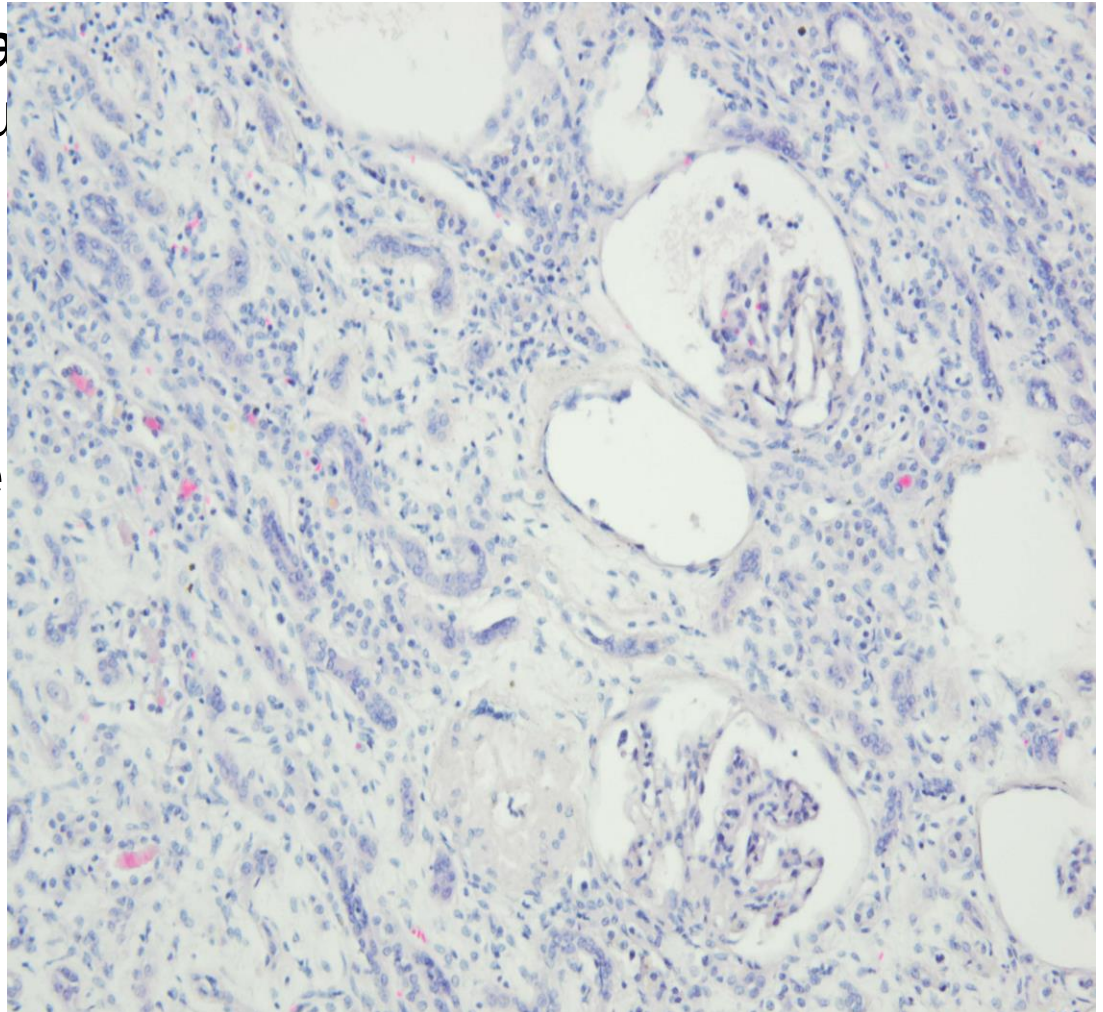
- Proteinurie tubulara ($\beta 2$ microglobulina)
- Glicozurie (leziune tubulara)
- retentia azotata apare tardiv (instalarea bolii cronice de rinichi)

❑ Complicatii :

- Necroza papilara
- Tumora renala (tumori papilare, multifocale)

NIC: histologie

- **Fibroza interstitială**
+ **infiltrare** difuza cu limfocite, plasmocite, histiocite (cu granulom).
- **Modificari tubulare**
(atrofie, hipertrofie compensatorie cu modificari microchistice)



NIC prin droguri si toxine

Nefropatia analgezica

■ Epidemiologie

- analgezice non-narcotice (aspirina, fenacetina, acetaminofen, paracetamol etc)
- Este de obicei observata la femei in decada 60-70 cu sindroame algice
- Ingestia de 1 g analgezic zilnic mai mult de 2 ani

■ Tablou clinic:

- în stadiile inițiale nicturie, poliurie, piurie sterilă
- durere lombara, hematuria macroscopica (Necroza papilara)
- Ex de urina: piurie sterila, proteinuria usoara, hematuria microscopica/macroscopica, isostenurie
- Retentie azotata (Functia renala se reduce gradual - BCR)
- Asociere cu afectiuni gastrointestinale (ex. ulcer peptic)
- Anemia

Nefropatia analgezica: examene imagistice

❑ **Pielografia intravenoasa :**

- rinichi hipotrofiati, calice deformate.
- “semnul inelului” pe pielograma este patognomonic pentru necroza papilara

❑ **radiografia renală simplă / ecografie renală**

- rinichi de dimensiuni reduse, inegali, cu contur boselat;
- calcificări parenchimotoase;
- imagine inelară în necroza papilară;

❑ **CT renală (fără substanță de contrast) :**

- Calcificari papilare care inconjoara sinusul renal ca o "ghirlanda"
- Contururi renale „neregulate”
- Rinichi atrofici, de dimensiuni diferite

Diagnostic pozitiv la NA

- anamneza: consum a peste 2 kg de analgetice (fenacetina);
- anemie severă discordantă cu gradul BCR;
- BCR de etiologie incertă;
- episoade de necroză papilară (colici renale și hematurie);
- calcificări medulare / papilare.

Tratamentul NA

Profilaxie:

- utilizarea pe perioade cât mai scurte de timp a analgezicelor.

Tratament:

- etiologic: oprirea ingestiei de analgezice
- hidratare (reduce concentrația analgezicului în medulara renală)
- simptomatic: antispastice în colica renală
- corecția anemiei - eritropoetina umană recombinată, transfuzii de masă eritrocitară
- tratament de substituție a funcțiilor renale în stadiul 5 al BCR;
- extirparea chirurgicală a tumorilor de uroteliu.

Nefropatia interstițială cronică indusă de litiu

- **carbonat de litiu** pe perioade lungi de timp (în psihoze maniaco-depresive)
- **Leziuni renale:**
 - nefropatie interstițială cronică,
 - diabet insipid nefrogenic (poliurie și polidipsie),
 - acidoză tubulară renală
 - evoluție lent progresivă spre BCR în 10-15 ani în 15% din cazuri .
- **Prevenția nefropatiei:**
 - administrarea celei mai reduse doze care controlează psihoza,
 - monitorizarea anuală a creatininei serice.

Nefropatia interstițială cronică indusă de citostatice

- **Principalele citostatice care determină NIC prin efect nefrotoxic dependent de doză și de durata tratamentului sunt**
 - cisplatina,
 - derivații de nitrozuree,
 - metotrexatul,
 - alfa și gama interferonul.
- **Prevenirea leziunilor renale prin:**
 - hiperhidratare,
 - reducerea dozelor de citostatic.

NIC indusa de metale grele

■ *Plumbul (Pb)*

□ intoxicație cronică:

- profesională (tipografii, industria minieră, a vopselelor, rafinării) sau
- neprofesională (băuturi spirtoase produse artizanal în gospodărie).

□ **Tablou clinic** sarac, se manifestă tardiv, pacienții fiind depistați în diverse stadii ale BCR.

- HTA și gută

□ **Biologic:**

- proteinurie de origine tubulară
- Retentie azotata (BCR)

□ **biopsie osoasă** sau **fluorescență cu raze X:** măsurarea conținutului de Pb al osului

Nefropatia indusa de ierburi chinezești

■ **Etiologie:**

- Stephania tetrandra (ierburi chinezești pentru scădere în greutate).
- Nefrotoxicitate atribuită acidului aristolohic

■ **Tablou clinic:**

- Tensiunea arterială normală
- Declinul funcției renale (aparitia BCR) este corelat cu doza de acid aristolohic

■ **Histologie:** fibroza interstitală cu marcata atrofie tubulară

■ **Tratament:** o cură scurtă de corticoizi oral încetinește progresia spre BCR în stadiul 5

Nefropatia endemică balcanică

Definiție

Nefropatia endemică balcanică (NEB) este afecțiune renală cronică tubulointerstițială de cauză necunoscută, care afectează anumite familii din localități situate pe ambele maluri ale Dunării în: România, Serbia, Bosnia, Croația, și Bulgaria

Nefropatia endemică balcanică

Caracterele definitorii ale NEB:

- vârsta pacienților este de obicei peste 30 de ani
- provin din zone rurale, se ocupă cu agricultura
- satele afectate de NEB alternează cu cele fara NEB
- în aceeași sat sunt familii cu NEB și familii sănătoase
- afectează mai mulți membrii ai unei familii
- în România focarul principal de NEB se afla în apropierea orașului Drobeta Turnu Severin
- locuiesc într-o zonă endemică minimum 15- 20 de ani (cei născuți în satele din zona de NEB sau cei nou veniti)
- prevalența NEB în zonele endemice între 0,5 și 4,4 %
- incidența NEB scade prin migrarea populației spre zone neafectate.

Nefropatia endemică balcanică

Etiologia bolii nu este cunoscută. Sunt incriminați unii factori toxici din mediu la subiecți cu predispoziție genetică.

Factorii potențiali toxici zonali :

- acidul aristolochic este un alcaloid nefrotoxic și cu proprietăți mutagene (favorizând tumorile de uroteliu) extras din planta Aristolochia, întâlnită în zonele endemice;
- Ochratoxina este o micotoxină nefrotoxică care contaminează alimentele din zonele cu NEB;
- hidrocarburile aromatice policiclice din cărbune contaminează apa potabilă în focarele de NEB;
- metalele grele (plumb, seleniu, siliciu);
- radiații ionizante.

Factorii genetici implicați în susceptibilitatea pentru NEB sunt unele gene situate la nivelul cromozomului 3.

Nefropatia endemică balcanică

Diagnostic

- subiecți de peste de 30 de ani rezidenți într-o zonă endemică peste 20 de ani
- debut insidios cu astenie fizică, scădere în greutate,
- în perioada de stare apar manifestările BCR
 - paloare teroasă (semnifică anemie renală)
 - lipsesc edemele și HTA (caractere negative ale NEB)
 - proteinurie tubulară sub 1 g/zi (în special β_2 microglobulină)
 - sediment urinar sărac (rare hematii și leucocite); hematuria poate indica asocierea unei tumori de uroteliu
 - poliurie, nicturie (reducerea capacității de concentrare a urinei în tubi)
 - creșterea ureei și creatininei serice

Nefropatia endemică balcanică

- **ecografia renală evidențiază:** rinichi subdimensionați, cu contur relativ regulat, ecogenitate crescută a parenchimului în stadii avansate ale BCR;
- **puncția biopsie renală este utilă uneori pentru diagnosticul diferențial:**
 - la microscopie optică apar leziuni de NIC (fibroză interstițială, atrofie tubulară, infiltrat inflamator sărac), hialinoză glomerulară și vasculară;
 - nu se recomandă la pacienți cu istoric familial pozitiv sau tablou clinic caracteristic;
- **macroscopic: la necropsie** se constată rinichi mult micșorați de volum, cu suprafața regulată (cei mai mici din patologia nefrologică).

Nefropatia endemică balcanică

Tratament

- **Tratament nespecific** (corecția factorilor de progresie a BCR în stadiile predialitice):
 - eritropoetină umană recombinată în stadiile 4 și 5 ale BCR pentru corectarea anemiei
 - medicamente antiinfecțioase dacă se asociază ITU
 - evitarea drogurilor nefrotoxice
- **Terapia de substituție a funcțiilor renale** (hemodializă sau dializa peritoneală sau transplant renal) în stadiul 5 de BCR
- **terapie urologică a tumorilor uroteliale.**

Nefropatii interstițiale cronice de cauze metabolice

- **nefropatia urică**
- **nefropatia oxalică**
- **nefropatia hipopotasemică**
- **nefropatia hipercalcemică**
- **cistinoza**

Nefropatia urică

■ forme de nefropatie urică:

- nefropatia urică acută,
- nefropatia urică cronică
- litiaza renală urică.

Nefropatia urică acută

- **Patogenie** apare în stările de hiperuricemie acută cu excreție urinară crescută de acid uric. Cristale de acid uric precipită și produc obstrucția tubilor colectorii renali cu IRA.
- **Etiologie:**
 - **sindromul de liza tumorală** din hemopatiile maligne (limfoame, leucemii) tratate cu citostatice care determină o supraproducție de acid uric prin degradarea acizilor nucleici tumorali.
 - **șocul termic,**
 - **exercițiile fizice excesive,**
 - **status epilepticus .**

Tabloul clinico-biologic in nefropatia urica acuta

- **dominat de IRA** (oligurie sau anurie, creșterea creatininei si ureei serice)
- **rareori dureri lombare sau colici renale**
- **creșterea marcată a acidului uric (20-50 mg%) în ser**
- **cristale de acid uric în sedimentul urinar**
- **raport acid uric urinar/creatinină urinară >1**
(sugerează că acidul uric este cauza IRA)

Prevenția și tratamentul nefropatiei urice acute

■ Prevenție:

- menținerea unui flux urinar crescut prin hidratare per os sau iv (3000ml /zi)
- alcalinizarea urinei cu bicarbonat de sodiu oral (1g/6 ore) sau iv.
- Allopurinol 600 mg/zi; în cazul reducerii RFG se scade doza cu câte 100 mg pentru fiecare 30 ml/min reducere a RFG.

■ Tratament:

- hemodializă în formele severe de IRA anurică sau oligurică în care nu se reia diureza.

Nefropatia urică cronică (nefropatie gutoasă) (1)

■ două forme clinico-anatomice:

- nefropatia interstițială cronică urică
- litiaza urică .

■ Tabloul clinic:

- dominat de artropatia gutoasă cronică
- asociază frecvent și alte boli metabolice: obezitate, diabet zaharat.
- în cazul asocierii litiazei renale urice pacientul poate prezenta episoade de colici renale.
- HTA este prezentă la 15-20% din cazuri

Nefropatia urică cronică (nefropatie gutoasă) (2)

■ **sumarul de urină :**

- proteinurie moderată sub 2 g/zi,
- leucociturie, hematurie microscopică,
- cristale de acid uric,

■ **În sânge retenția azotată crește lent, cu reducerea progresivă a RFG și instalarea BCR .**

■ **Ecografia renală**

- rinichi de dimensiuni reduse
- eventual prezența litiazei asociate.

Nefropatia urică cronică (nefropatie gutoasă) (3) -tratament

- **regim alimentar sărac în purine** (fără viscere, vânat, ciocolată, ceai, băuturi alcoolice),
- **hiperhidratare pentru diureza >2000 ml/zi,**
- **aport de sare** dacă nu există contraindicații (deshidratarea crește uricemia),
- **consum zilnic de citrice** (lămâi), creșterea citraturiei mărește solubilitatea acidului uric,
- **alcalinizarea urinei** cu bicarbonat de sodiu,
- **medicamente uricozurice** (Allopurinol 200-300 mg/zi 14 zile, cu reducerea dozei la 100 mg/zi).
- **la pacienții care asociază HTA se va administra** Losartan (Cozaar, Talosan) 50-100 mg/zi cu efect antihipertensiv și uricozuric.

NIC metabolice

Hiperoxaluria

Etiologie	Tablou clinic	Tratament
Hiperoxalurie autosomal recesiva primara	▪ Hematurie si colica renala prin litiaza oxalica ▪ majoritatea pacientilor progreseaza spre BCR stadiul 5 in a-2-a decada de viata	Transplant combinat de ficat si rinichi in nefrolitiaza recurenta si/sau BCR stadiul 5
Ingestie de etilen glicol (antigel)	▪ IRA severa ▪ NIC la cei ce se recupereaza	Hemodializa in IRA
Hiperoxaluria enterica (diaree cronica din rezectii intestinale sau bypass jeuno-ileal)	▪ hiperoxalurie severa ▪ hipocalciuria ▪ hipocitraturia	
Consum excesiv de acid ascorbic	▪ litiaza renala oxalica ▪ NIC	

Nefropatia hipokaliemica

- **Cauze:** abuz de laxative sau diuretice
- **Histologie:** vacuolizare tubulara proximala, dilatarea spatiilor intercelulare, chiste medulare
- **Tablou clinic** (bine tolerata daca K seric 3 – 3,5 mmol/l; amenintatoare de viata la K seric sub 2.5 mmol/l) :
 - astenie, constipatie, hipotonie musculara (progreseaza spre paralizie pe masura ce K se reduce)
 - Hipertensiune arteriala (rar)
 - Poliuria
- **Biologic:** K seric < 3.5 mEq/l
- **EKG:** unda T mica, aplatizata, aparitia undei U (dupa T), interval PR alungit, ST segment scurtat

Nefropatia de reflux (NR)

Definiție prezența uni- sau bilaterală de cicatrici focale renale induse de refluxul vezico-ureteral (RVU) sever ^{2, 17}.

Epidemiologie

La copii:

- frecvența RVU diferă în funcție de vârstă și sex (sub 1 an -70% predominant băieți; la 5 ani - 25% au RVU - predominant fete; 12 ani – 15%) ;
- RVU se poate remite spontan la 2 ani;
- 30% dintre copii cu BCR în stadiul 5, au ca boala renală de bază nefropatia de reflux .

La adulți:

- 10% din femeile cu infecții urinare au RVU ;
- 10% dintre adulții cu BCR în stadiul 5 au ca boala renală de bază nefropatia de reflux .

Nefropatia de reflux (NR)

Clasificarea etiologică a refluxului vezico-ureteral

▪ RVU primar

- anomalii anatomice congenitale a joncțiunii uretero-vezicale; - apare mai frecvent în copilărie (90%), rar la adult,
- pe ureter morfologic normal sau patologic (megaureter, ureter dublu);

▪ RVU secundar (anomalii anatomice dobândite a joncțiunii uretero-vezicale):

- vezica neurologică,
- radioterapia vezicii urinare,
- valve uretrale posterioare,
- reflux iatrogen (după meatotomie, după ureteroscopie, după sondaj ureteral).

Nefropatia de reflux (NR)

Tablou clinic

- **Copii sub 3 ani predomină semnele generale:** febră, tulburări digestive (anorexie, vărsături, diaree), hipotrofie staturo-ponderală
- **Copii peste 3 ani predomină semnele urinare:** disurie, piurie, enurezis nocturn, febră (în cazul unui episod de pielonefrită acută)
- **copii mari și adolescenți :** HTA, dureri lombare când vezica urinară este plină, accentuate la începutul micțiunii

Nefropatia de reflux (NR)

■ la adult :

- infecții urinare favorizate de sarcină
- proteinuria (semn de glomeruloscleroză segmentară) se accentuează cu reducerea RFG
- HTA de obicei ușoară, asociată proteinuriei, este rară în primii 5 ani de viață
- reducerea progresivă a ratei filtrării glomerulare (BCR – prin glomeruloscleroză asociată cu leziuni tubulointerstițiale)
- litiaza renală (în special în infecțiile urinare cu *Proteus*).

Nefropatia de reflux (NR)

Explorare paraclinică:

1) depistarea RVU

■ Cistoureterografia micțională clasifica severitatea RVU:

- gradul I - se opacifiază doar ureterul
- gradul II – opacifierea ureterului, bazinetului și calicelor, fără dilatație
- gradul III – dilatația ușoară/moderată a ureterului și ușoară dilatație a bazinetului
- gradul IV - dilatația moderată a ureterului și moderată dilatație a bazinetului;
- gradul V - dilatația importantă a ureterului, bazinetului și calicelor.

■ Ecografia renală permite evidențierea dilatației bazinetului și a calicelor.

Nefropatia de reflux (NR)

2) depistarea NR

- **Urografia intravenoasă** permite aprecierea prezenței cicatricilor la nivelul corticalei renale, sechele ale episoadelor recurente de pielonefrită acută ascendentă:
 - arii de subțiere a corticalei (unice sau multifocale, uni- sau bilaterale), în special la polii renali;
 - calice deformate, care din concave devin aplatizate („calice în măciucă”);
 - reducerea dimensiunilor renale în contrast cu rinichiul contralateral (normal sau hipertrofiat compensator).
- **Ecografia renală** este mai puțin specifică
 - reducerea indicelui parenchimos și conturul neregulat reflectă cicatricile renale

Nefropatia de reflux (NR)

Screening pentru RVU la:

- **copiii cu malformații reno-urinare:**
hipospadias, rinichi în potcoavă, rinichi unic congenital, displazie multichistică, bazinet dublu, duplicitate ureterală, hidronefroză neonatală;
- **famiile cu mai mult de un membru cu:** HTA, proteinurie sau BCR la vârstă tânără.

Nefropatia de reflux (NR)

Tratamentul RVU și al NR

a) medical :

■ antiinfecțios similar cu cel al ITU complicate:

- la nou - născut amoxicilina,
- la copii – biseptol, amoxicilina
- la adolescent, adult – chinolone
- la gravide pe toată durata sarcinii Nitrofurantoin 50 mg/zi.

■ profilaxia ITU în cazul RVU de grad I-III sau asociat cu duplicitate pielo-ureterală

■ măsuri igienico-dietetice de profilaxia ITU

■ medicație antihipertensivă- IECA.

b) chirurgical – la copii cu RVU de gradul III (reimplantare ureterală) respectiv RVU de gradul V(ureteronefrectomie).

Tratament in NIA si NIC (etiologic si simptomatic)

■ **Medicamente:**

- Intreruperea drogului
- Evitarea drogurilor care reduc fluxul sangvin renal
- Adaptarea (reducerea) dozelor de medicamente in functie de severitatea disfunctiei renale

■ **Antibiotice** in PNA si acutizarea PNC

■ **Reechilibrare hidro-electrolitica**

- Mentinerea unei stari de hidratare normale (evitarea hipovolemiei si a hipervolemiei)
- Identificarea si corectarea anomalilor electrolitice

■ **Terapie simptomatica** (antialgice, antipiretice etc.)

Infectiile de tract urinar (ITU)

- **Definitie:** invazia microbiana a oricarui tesut de la orificiul uretral la cortexul renal.
- **Diagnostic pozitiv al ITU – bacteriuria semnificativa**
 - > 100,000 unitati formatoare de colonii (UFC) de bacterii per mililitru de urina
 - 1,000 UFC de bacterii /ml urina la femei tinere sau barbati cu suspiciune de cistita sau sindrom ureteral
 - 10,000 UFC de bacterii /ml urina in suspiciunea de pielonefrita

Infectiile de tract urinar (ITU)

■ ITU recurente (adesea reinfectii):

- 2 ITU necomplicate in 6 luni sau
- 3 ITU intr-un an

■ ITU necomplicate/complicate (absenta / prezenta unor factori favorizanti)

- ITU necomplicata este un episod de cistouretrita in absenta infectiei de tract urinar superior (renala)

Factori favorizanti ai ITU

Locali (reno-urinari)

- Litiaza reno-vezicala
- Reflux vesico-ureteral, manevre instrumentale in tractul urinar (cateterizare uretrala, cistoscopie, ureteroscopie)
- Obstructie supra/subvezicala
- Anomalii intra-renale congenitale (boala polichistica renala) sau dobandite (nefropatii interstitiale, necroza papilara)

Generalii (extra-urinari)

- Diabet zaharat
- sarcina
- Imunosupresie (neoplasm, boala cronica de rinichi)
- Sex feminin
- Varste extreme (copii/ varstnici).

Localizarea anatomica a ITU

■ ITU inalta (renala)

- Pielonefrita acuta sau cronica

■ ITU joasa (veziva/uretra)

- Cistita
- Uretrita
- Prostatita

Evaluarea imagistica si urologica a ITU

- detecteaza refluxul vesicoureteral, calculii renali sau leziuni corectabile care dau obstructie urinara cu staza
- Investigatii imagistice si endoscopice (urologice)
 - Ecografia reno-vezicala
 - Radiografie abdominala pe gol
 - urografia iv
 - Cistoscopia
 - CT cu substanta de contrast
- Indicate la:
 - Copii cu un prim episod de ITU
 - barbati cu un prim episod de ITU
 - toti pacientii cu ITU complicate sau bacteremie
 - Suspiciune de obstructie sau calculi renali
 - ITU urmata de hematurie
 - Pacientii cu ITU recurente

ITU: Epidemiologie si patogenie

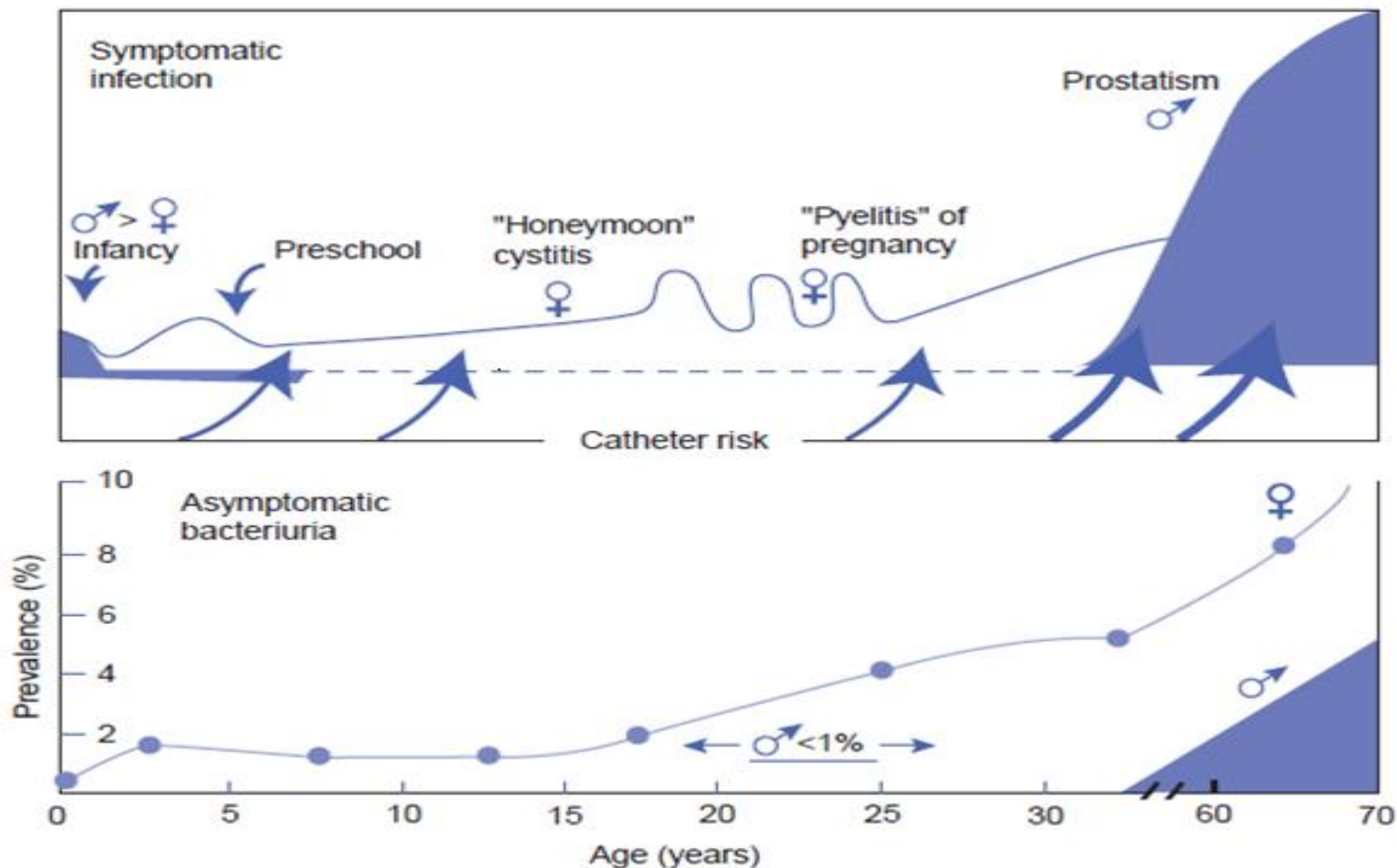
■ Epidemiologie

- Incidenta 50000/1000000 persoane in SUA
- Sex - 50% din femei au ITU in decursul vietii (predominant cistite); 3-5% vor avea ITU recurente
 - la barbati si copii ITU sunt rare si de obicei asociate cu anormalii ale tractului urinar

■ Patogenie

- La femei germenii patogeni care dau ITU se gasesc in flora colonica
- ITU sunt de obicei ascendente dupa colonizarea perineala, perivaginala si transuretrala
- Lactobacillii (comensali in vagin) previn colonizarea cu uropatogeni a perineumului
- Modificari ale pH-ului vaginal prin antibiotice pot duce la esuarea acestui mecanism de aparare si ITU

Frecventa de distributie a ITU simptomatice si a bacteriuriei asimptomatice dupa varsta si sex (barbati –aria hasurata, femei – linie)



Etiologia ITU

- **E.coli** determina 80–85% din ITU.
- **Staphylococcus saprophyticus** - 5–10%.
- Alte bacterii: **Klebsiella, Proteus mirabilis, Pseudomonas and Enterobacter**. De obicei asociate cu anomalii ale tractului urinar sau cu cateterizarea urinara.
- ITU cu **Staphylococcus aureus** apar prin diseminare hematogena .
- Rar pt fi implicati virusi sau fungi.



ITU inalte

Pielonefrita acuta (PNA)

- **Definitie:** nefropatie acuta caracterizata prin infectia interstitiului si pelvisului renal.
- **Clasificarea PNA** in functie de prezenta factorilor favorizanti:
 - PNA necomplicate (fara factori favorizanti);
 - PNA complicate – cu factori favorizanti

PNA: Tablou clinic

- Debut brusc in plina stare de sanatate

■ Simptome

- Sindrom infectios (febra, frison, cefalee, mialgii, artralгии, greata, varsaturi);
- Dureri lombare (uni- sau bilaterale)
- Sindrom cistitic (arsuri la urinat, polakiurie, disurie, dureri suprapubiene, urina tulbure)

■ Examen fizic

- La palpare:
 - puncte ureterale dureroase,
 - puncte costo-muscular si costo-vertebral dureroase;
- Percutia lombelor: manevra Giordano pozitiva;
- Semne cardiovasculare: tahicardie concordanta cu febra, TA normala sau usor scazuta
- Semne de deshidratare (induse de febra): limba uscata, pliu cutanat persistent.

PNA: examene paraclinice

■ Teste de sange:

- Leucocitoza cu deviere la stanga a formulei leucoitare
- VSH accelerat
- Azotemie (cresterea ureei, creatininei si acidului uric) – in caz de IRA (de obicei usoara)

■ Urina:

- Leucociturie (> 2000 leucocite /camp microscopic la testul Addis)
- Proteinurie– de obicei falsa (degradarea leucocitelor sau provenite din tubii renali); nu depaseste 1 g/24h,
- hematurie – in uropatii obstructive.
- Piuria = leucocituria + bacteriuria
- Urocultura pozitiva (>100000 UFC/ml).

■ Ecografia renala

- Rinichi de dimensiuni usor crescute cu hipotonie caliceala

PNA: Evolutie si complicatii

■ Evolutie

- Favorabila -vindecare
- PNC

■ Complicatii

- IRA
- Necroza papilara
- Soc septic
- Urosepsis
- Litiaza renala
- BCR

Pielonefrita cronică (PNC)

- **Definitie** – inflamatie indusa de infectia cronica a interstitiumului renal si a sistemului pielocaliceal.
- **Etiologie** – aceeasi ca in PNA
- **Patogenie**
 - Majoritatea cazurilor sunt asociate cu refluxul vesicoureteral (RVU) - "nefropatie de reflux"
 - Cele neasociate cu RVU "pielonefrita cronica"

PNC: tablou clinic

PNC poate urma unor episoade de PNA sau poate evolua cu manifestari nespecifice.

Episoadele de acutizare a PNC:

- Istoric de ITU repetate
- sindrom infectios: febra 37-38°C astenie fizica,
- Durere lombara moderata, necolicativa de partea afectata.
- Nicturia (reducerea capacitatii de concentrare a urinii)
- Ex urina: leucocituria, bacteriuria

In remisiune PNC este asimptomatica

- Hipertensiune arteriala (PNC complicata cu BCR)

PNC: examene paraclinice

■ Urina

- Scaderea osmolaritatii urinare
- leucocituria
- Cilindrii leucocitari
- hematuria microscopica
- Bacteriuria

■ Teste de sange:

- Anemia moderata, leucocitoza
- VSH accelerat

■ Ecografie renala:

- Rinichi asimetrici, cu contur neregulat
- Reducerea indicelui parenchimatos
- Deformari caliceale

ITU joase

- **Diagnostic** - 1,000 UFC de bacterii /ml urina la femei tinere sau barbati cu suspiciune de cistita sau sindrom ureteral
- **Forme clinice**
 - **Cistita** -arsuri la urinat, polakiurie, disurie, dureri suprapubiene, urina tulbure
 - **Sindrom ureteral acut**

ITU joase – Sindromul ureteral acut

- Simptomele principale sunt disuria si polakiuria; 1/3 pana la 1/2 din pacienti nu au bacteriurie semnificativa
- **Vaginita:** disuria (20% din femeile din SUA intr-un an), leucoreea, cultura pozitiva din secretia vaginala (Candida albicans, Thricomonas vaginalis, Gardnerella vaginalis)
- **Uretrita:** disuria, polakiuria si piuria in absenta simptomelor vaginale; urocultura pozitiva (Chlamydia trachomatis, Neisseria gonorrhoeae, E Coli, Herpes simplex virus)

ITU joase – Sindromul ureteral acut

- **Prostatita:** disuria si polakiuria la barbati de varsta medie sau mai tineri, cu PSA crescute
 - prostatita acuta bacteriana – febra, disurie si polakiurie, durere perineala si lombara joasa; urocultura - bacterii enteric gram –negative (in special E Coli)
 - prostatita cronica bacteriana – pacient afebril cu disurie, polakiurie, durere perineala si lombara joasa, urocultura si cultura secretie prostatica (dupa masaj prostatic) pozitive

Tratamentul ITU

- **hiperhidratare > 2 litri/zi**
- **Terapie simptomatica**
 - Anti-emetice
 - Analgezice
- **Corectia factorilor favorizanti (daca este posibila) in ITU complicate**
- **Antibioterapie** – empirica trebuie introdusa imediat dupa recoltarea uroculturii si modificata dupa antibiograma

Tratamentul cu antibiotice in ITU joase

■ ITU joase necomplicate

	Clasa de medicament
Terapie de scurt durata (3 zile)	1) Trimethoprim 200 mg x 2/zi sau Co-trimoxazol 960 mg x 2/zi 2) Fluoroquinolone Ciprofloxacin 250 mg x 2/zi Levofloxacin 250 mg /zi 3) Cefalosporine orale Cefuroxim 500 mg x2/zi
Terapie de lunga durata (7-10 zile)	Ca mai sus sau Nitrofurantoin 100 mg x 2/zi (nu in caz de disfunctie renala)

■ ITU joase complicate

Fluoroquinolone pentru 7-10 zile

Tratamentu antibiotic in ITU inalte

(Pielonefrita acuta)

- Rehidratare cu solutie 0,9% Na Cl
- Antibiotic pentru 14 zile (oral; daca este stare grava IV)
 - Fluoroquinolone
 - oral Ciprofloxacin 500 mg x 2/zi
 - Levofloxacin 250 mg /zi
 - Amoxicilin/Clavulinic acid
 - Cefalosporine

Tratamentul antibiotic in ITU de cateter

- Cateterizarea urinara (sonda vezicala) frecvent necesara la pacientii spitalizati
- Diagnostic urocultura pozitiva $>100,000$ CFU/ml si piurie masiva
- In general se trateaza doar daca:
 - Sunt simptome locale semnificative sau stare generala grava
 - Dupa indepartarea sondei (daca este posibil)

Tratamentul antibiotic in ITU din sarcina

■ Bacteriuria asimptomatica sau cistita

- Nitrofurantoin 50 mg oral x4 /zi - 7-10 zile
- Cefradine/Cefalexin 500 mg oral x4/zi - 7-10 zile
- Ampicilina 500 mg oral x 4/zi - 7-10 zile pentru Streptocococ de Grup B

■ Pielonefrita (3 regimuri) (la pacienta spitalizata)

- Cefuroxim 750 mg iv de 3 ori/zi - 3-5 zile apoi
Cefuroxim 250 mg po de 3 ori/zi - 9-11 zile
- Ampicilina 1g iv X4/zi - 14 zile si
Gentamicin 3-5 mg/kg /zi in 3 doze – 5 zile
- Ceftriaxone 1 g im - 2 zile urmata de
Cephalexin 500 mg oral x 4/zi - 10 zile

■ DE EVITAT !!!!

- Fluoroquinolone
- Cotrimoxazole