

Stagiul practic 8 de Nefrologie

Sindrom nefritic, sindrom nefrotic

Sindrom nefritic si sindrom nefrotic

- Reprezinta forme clinic- biologice de manifestare a unei nefropatii glomerulare (NG)

Etape de diagnostic

Clinic si biologic



Evolutiv acut / rapid progresiv / cronic ?



Etiologic : secundar sau primitiv (de excludere)



Histologic (prin biopsie renala) – rar disponibil

2 tipuri de edem “renal”

- **Edem nefritic**

- Palpebral , eventual decliv (retromaleolar), discret, instalat brusc (“ peste noapte”)

Asociat cu

- Examen urina: proteine **prezente (cu + sau ++)**
- Proteinurie / 24 ore : **intre 0,15 si 3,5 g**

- **Edem nefrotic**

- Facial si decliv (membre inferioare) ± colectii in seroase = anasarca

Asociat cu

- Examen urina: proteine **prezente (cu +++)**
- Proteinurie / 24 ore **peste 3,5 g / 24 ore**

Sindromul nefritic - “diagnostic de etapa”

- Sindrom nefritic **acut** (GNA)

- Edem nefritic (palpebral)
- HTA usoara/moderata
- proteinurie
- Hematurie ± cilindri hematici
- injurie renala acuta (IRA), frecvent

- Sindrom nefritic **cronic** (GNC)

- Edeme prezente doar în puseele de acutizare
- HTA este mult mai frecventă și severa
- **proteinurie** persistenta, 0,5 – 2 g/zi
- **hematurie** microscopica, persistenta
- cilindrii granuloși sunt mai frecvenți
- **BCR** se instalează progresiv și este ireversibilă

Sindromul nefrotic

- **Proteinurie peste 3,5 g/24ore ($> 2,5\text{mg/min}$)
sau
Raport albumina urinara/ creatinina urinara $> 2200\text{ mg/g}$**
- **hipoproteinemie sub 3 g/dl**
- **hipercolesterolemie peste 300 mg/dl.**

Cu cît proteinuria este mai mare, cu atît apariția manifestărilor clinice ale sindromului nefrotic este mai precoce

Hipoalbuminemia care rezultă explică majoritatea celorlalte manifestări, edemele fiind definitorii în acest sens.

Diagnostic etiologic - NG secundare

Infecțioase	Boli sistemice	Diverse
● bacteriene GN acuta poststreptococică GN postinfecțioase nestreptococice ● virale Hepatită B Rujeolă Varicelă V citomegalic v. Epstein Barr v. Coxackie / Echo ● parazitare Malarie Toxoplasmoză, Schistosomiază Filarioză ● alți agenți Rickettsia Fungi	LES Vasculite Sindrom Goodpasture Microangiopatii trombotice	Sindr. Guillain- Barre Boala serului Vaccin DTP Medicamente Toxice exogene etc.

SINDROM NEFROTIC

Prezentare de caz clinic

Date generale

Pacienta SM, de sex feminin, in varsta de 37 ani, din mediul urban, se prezinta prin ambulatoriul de nefrologie pentru urmatoarele acuze:

- Edeme palpebrale matinal
- Edeme gambiere bilateral
- Astenie fizica marcata

Comportamente: fumatoare cronica (5-6tigari/zi), neaga consumul de alcool, consuma cafea ocazional.

Antecedente heredo-colaterale:

- Mama: Hiperetensiune arteriala si Dislipidemie mixta

Antecedente personale fiziologice:

- Menarha – 14 ani
- Nasteri: 2 (naturale)
- Avorturi: 1 (indus)
- Amenoree de 6 luni

Antecedente personale patologice:

- Infectii urinare repetate

Istoricul bolii:

Pacienta în vârstă de 37 ani, fumatoare cronică, cu antecedente heredo-colaterale pozitive pentru hipertensiune arterială (mama), cu infecții urinare repetate în antecedente se prezintă în ambulatoriul de Nefrologie cu edeme gambiere importante bilateral, edeme palpebrale matinal și astenie fizică marcată, biologic decelându-se proteine în sumarul de urină și dislipidemie mixtă severă.

Simptomatologia a debutat insidios în urmă cu 5 luni, pacienta fiind evaluată în Anglia dar fără documente disponibile, la domiciliu urmând tratament cu Vessel Due F 250USI și Devaricid.

Examen obiectiv

- Stare generala medie
- IMC=27 kg/m² (la pacienta cu retentie hidrosalina !)
- Tegumente si mucoase normal colorate, venectazii memb. inf.
- Edeme gambiere importante, moi, lasa godeu
- MV prezent bilateral, fara raluri supraadugate
- Zgomote cardiace ritmice, AV=80 b/min, TA=110/65 mmHg, artere periferice pulsatile
- Abdomen marit prin panicul adipos, mobil cu miscarile respiratorii, nedureros spontan si la palpare, tranzit intestinal prezent
- Ficat si splina in limite normale
- Rinichi nepalpabili, disurie, polakiurie

Investigatii biologice

- **Hemoleucograma**

Hb=15 g/dl

Nr. leucocite=8 500/mmc

Nr. Trombocite=282 000/mmc

- **Biochimie**

creatinina serica=0,5 mg/dl

RFG = 123 ml/min

uree serica=35 mg/dl

acid uric=4,15 mg/dl

- **Echlibrul hidroelectrolitic**

K seric=4,2 mEq/l - 7,5 mmol/l)

Na seric=133 mmol/l

Investigatii biologice

- **Probe inflamatorii**

VSH=**48** mm/h

Fibrinogen=477 mg/dl

Proteina C reactiva=1,61 mg/l

- **Metabolismul fosfo-calcic**

Ca=**8** mg/dl

P=4,6 mg/dl

PTH=29 pg/ml

- **Metabolism acido-bazic**

HCO₃=22 mEq/l

Investigatii biologice

- **Profil glicemic**

glicemia=86 mg/dl

HbA1c=4,99%

- **Profil lipidic**

colesterol total=444 mg/dl

LDL colesterol=303 mg/dl

trigliceride=390 mg/dl

- **Teste hepatice**

GOT, GPT-valori normale

Atc antiHCV, Atg HB -negativi

Investigatii biologice

- Proteine totale= $4,9$ g/dl
- Albumina serica = $3,2$ g/dl
- Coagulograma –valori normale

Investigatii biologice

- **Explorari imunologice**

Complement seric C3=118,72 mg/dl

Complement seric C4=28,28 mg/dl

factorul reumatoid=**16** UI/ml

crioglobuline – absente

celule lupice – absente

ASLO 200 u

Ig A=213 mg/dl Ig G=**607** mg/dl Ig M=**234** mg/dl

Profil ANA blot – Liver/Kidney (10 parametrii) – valori normale

Profil boli autoimune (18 parametrii) – valori normale

- **Markeri tumorali**

CA 15-3=**37,21** U/ml (N=0-25 U/ml)

CA19-9=11,57 U/ml

CYFRA, CEA nu se lucreaza

Investigatii biologice

- **Examen sumar de urina**

- densitate=1013
- hematii=0,10 mg/dl
- leucocite=absente
- proteine=**100** mg/dl
- sediment rare leucocite

- **Urocultura** - sterila

- **Proteine urinare**= **5,9 g/24 h** repetat **2,59 g/24 h**

- **Albumina urinara**=**2,4 g/24 h**

- **Exudat faringian:** Stafilococ auriu - **prezent**, Streptococ piogen
– absent, Candida spp. – **prezent.**

Investigatii paraclinice

- **EKG:** RS, AV=73 b/min, axa QRS +45 grade, fara modificari ale fazei de repolarizare ventriculare
- **Radiografie cord - pulmon:** fara leziuni active pulmonare, cord in limite normale
- **Ecografie abdominala:** ficat cu diametrul AP LS=6 cm, diametrul PR LD=13 cm, ecostructura huperecogena, omogena, fara procese localizate intra-hepatic, VP=10 mm, CBP=4 mm, colecist fara calculi. RD 12,5 cm axul lung, contur regulat, IP=2 cm, fara calculi, fara dilatatie pielocaliceale. Splina 11,3 cm axul lung, fara dilatatie venoase in hil. RS 12,1 cm axul lung, contur regulat, IP=1,8 cm, fara dilatatie pielocaliceale, fara calculi. VU fara modificari, fara lichid de ascita.

Investigatii paraclinice

- **Consult ORL:** Nevralgie Arnold, Faringita acuta.
Recomandari: Diclofenac gel aplicatii locale. Antibiotic
- **Consult ginecologic:** perineu, vulva, vagin de aspect normal, nu pierde sanga pe cale vaginala. Tuseu vaginal: col si corp uterin de dimensiuni normale, nedureros lamobilizare, zone anexiale suple.
Recomandari: secretie vaginala, examen citologic Babes Papanicolau, FT3, FT4, TSH, ATPO

Investigatii paraclinice

- **Ecografie mamara:** san stang cu tesut glandular bine reprezentat in cadranul superior si extern, cu ducte la limita vizibilitatii, fara formatiuni nodulare decelabile. San drept cu acelasi aspect, cu ducte usor dilatate in vecinatatea mamelonului, in cadranul supero-extern pana la 2 mm. Nu se remarca formatiuni nodulare chistice sau solide. Fara adenopatii axilare bilateral.

CT torace-abdomen-pelvis cu substanta de contrast:

- Fara modificari de transparenta pulmonara, fara lichid pleural sau adenopatii mediastinale.
- Ficat omogen, fara procese localizate. Splina ax bipolar 9 cm, omogena. Pancreas si glande suprarenale fara modificari de structura. Rinichi cu nefrograma omogena bilateral, dimen. crescute renal dr., **cu dilatatii pielo-caliceale dr.**, fara calculi vizibili. Sinus renal dr. heterodens cu iodofilie discret neomogena, predominant parietala la nivelul bazinetului renal dr., ce prezinta contur neregulat, deformat partial estompat. **Vena renala dr. cu diametrul 1,7 cm cu tromb de 1,3 cm.** Uter omogen. Zone fluide nodulare 2,5 cm anexial bilateral.
- Vezica urinara indemna. Fara adenopatii sau fluid pelvi-abdominal.

Diagnostic

1. Nefropatie glomerulara cronica (In observatie nefropatie membranoasa)
2. Sindrom nefrotic
3. Tromboza de vena renala dreapta
4. Hiperpotasemie severa
5. Hiponatremie
6. Hipocalcemie
7. Dislipidemie mixta severa
8. Insuficienta venoasa cronica a membrelor inferioare
9. Faringita acuta de etiologie mixta (bacteriana si fungica)

Diagnosticul pozitiv

1) al nefropatiei glomerulare cronice cu sindrom nefrotic

- Clinic: edeme gambiere importante (moi, lasa godeu)
- Sindrom nefrotic: proteinurie=**5,9** g/24h
albumina serica=**3,2** g/dl
dislipidemie mixta (colesterol total=**444** mg/dl, trigliceride=**390** mg/dl)
- Punctie biopsie cu examen histopatologic **dg de certitudine**

Pe viitor

- Biopsie renala – diagnostic histologic (in lucru)
- PLA 2R (tipul M de receptor de fosfolipaza A2 podocitara – marker de nefropatie membranoasa primitiva)

2) Diagnosticul pozitiv al

- Anomaliilor electrolitice – ex biologice
- Trombozei vena renala dreapta prin TC abdomen cu subst contrast

Diagnosticul etiologic al nefropatiei glomerulare cornice cu SN

A. Secundare

- Glomerulopatia **medicamentoasa** (pacienta neaga consumul medicamentelor si substantelor care pot afecta functia renala)
- **Nefropatia diabetica** (valori crescute ale glicemiei si HbA1c)
- **Nefropatia lupica** (predomina la sexul feminin, celule lupice prezente, markeri imunologici prezenti, sindrom inflamator, Ig G - , manifestari extrarenale)
- Glomerulopatia asociata **bolilor infectioase**
- Glomerulopatia asociata unei **neoplazii solide / hemopatii** maligne (ex. mielom, limfom) marker tumoral negativ; ar necesita evaluare endoscopica digestiva

B. Primitive

- ***Nefropatia membranoasa*** (debut insidios, sindrom nefrotic impur, complement seric –N, tromboza de vena renală –cea mai frecventă complicație)

Aspect histologic

- *Microscopia optică* evidențiază îngroșarea difuză a MBG la toți glomerulii, fără proliferare celulară semnificativă. Colorația prin impregnare argentică relevă depozite argirofile (spiculi) pe versantul extern al MBG, cu aspect “în spiță de roată”.
- *Imunofluorescența* - depozite granulare de-a lungul MBG constituite din Ig G și C₃
- *Microscopia electronică* releva depozite electron-dense subepiteliale (extra- sau epimembranoase), pe versantul extern al MBG, ștergerea proceselor podocitare din vecinătatea depozitelor imune, expansiunea MBG cu formare de spiculi.

- ***Glomeruloscleroza focala si segmentara*** (predomina la sexul masculin, sindrom nefrotic impur, proteinurie neselectiva, greu responsiva la tratament, complement seric- N, Ig G-↓)

Aspect histologic

- *Microscopia optică* : unii glomeruli prezinta zone segmentare de colaps mezangial si scleroza.
- *Imunofluorescența*: Ig M si C3 in regiunile de fibroza.
- *Microscopia electronică*: fuziunea proceselor podocitare a celulelor epiteliale.

- ***Glomerulopatia cu leziuni minime*** (predomina la copii, sindrom nefrotic pur, complement seric –N, sindrom inflamator, IgG-↓, retenție azotată rară, TA – normală/crescută)

Aspect histologic

- *Microscopia optică* evidențiază glomeruli optic normali sau cu ușoară hiper celularitate mezangială.
- *Imunofluorescența* este negativă, depozitele imune de Ig și complement fiind absente.
- *Microscopia electronică* relevă aglutinarea podocitelor.

Complicatiile SN

- Trombo-embolice
 - Tromboza vena renala
 - Tromboza venoasa profunda MI
 - Tromboembolism pulmonar
- Infectii
 - Faringita
 - Infectii urinare
 - Pneumonie
 - TBC pulmonara
- In evolutie apare BCR stadiu 3 care poate progresa spre stadiul 5 (depinde de cauza, tipul histologic si de severitatea proteinuriei)

Tratament

1. Modificarea stilului de viata:
 - dieta normoproteica,
 - hiposodata,
 - hipolipidica,
 - Evita efortul fizic sustinut

Tratament

2. Medicamentos:

- diuretic Furosemid 40 mg $\frac{1}{2}$ cp/zi
- antiproteinuric: Prestarium 5 mg 1 cp/zi
- hipolipemiant si antiproteinuric Sortis 20 mg 1cp/zi
- hipolipemiant: Acizi grasi omega 3 1000 mg 3 cp/zi
- antibiotic : Biseptol 1 cp la 12 ore, 7 zile
- antifungic: Fluconazol 150 mg 1cp/zi
- corectia hiperpotasemiei: Glucoza 10 % 500 ml fl I, tamponata cu 12 U.I ActRapid + Glucoza 33% fiola 1
- antiagregant plachetar : Aspenter 75 mg 1 cp/zi
- venotonic: Detralex 1 cp x 2/zi si
- corectia hipocalcemiei: Calciu lactic 500 mg 1 cp x 2/zi

- 
- Tratament imunosupresor in functie de aspectul histologic si riscul evolutive (spre BCR)

Nefropatia membranoasă (NM)

Riscul de progresie a NM spre BCR poate fi apreciat prin monitorizare timp **de 6 luni** a proteinuriei și funcției renale, cu încadrarea pacienților în 3 grupe prognostice:

Risc evolutiv scăzut	Risc evolutiv mediu	Risc evolutiv mare
Funcție renală normală Proteinuria < 4 g/zi	Funcție renală normală – 6 luni Proteinurie 4 - 8 g/zi	Bărbat > 50 ani Funcție renală anormală – 6 luni Proteinurie > 4 g/zi > 1 an Leziuni interstițiale la biopsia renală

Nefropatia membranoasă (NM)

- Pacienții cu NM cu risc scăzut de evoluție spre BCR vor urma tratamentul nespecific și se va monitoriza timp de 6 luni proteinuria și eRFG.
- La pacienții cu NM cu risc mediu sau mare de evoluție spre BCR asocierea de corticoizi cu agenți alkilanți previne sau întârzie evoluția spre BCR în stadiul 5 .

Nefropatia membranoasă (NM)

- Schema (regimul) Ponticelli utilizeaza CS alternativ cu agenți alkilanți timp de 6 luni, la pacientii cu NM cu risc mediu de evoluție spre BCR [3,11]:
 - Lunile 1, 3, 5:
Metil-prednisolon 1 g i.v./zi, 3 zile consecutiv, apoi Prednison oral, 0,5 mg/kgcorp/zi, 27 de zile.
 - Lunile 2,4,6:
Ciclofosfamida 1,5-2,5 mg/kgcorp/zi, po., 30 de zile
sau
Clorambucil 0,1 - 0,2 mg/kgcorp/zi, 30 de zile (rar folosit datorită efectelor secundare).

Nefropatia membranoasă (NM)

- *Tratamentul patogenic*
- În NM corticoterapia singură nu induce remisiunea bolii și nu previne evoluția spre BCR [7].
- Inițierea terapiei imunosupresoare poate să nu fie necesară la diagnosticarea NM, datorită numărului ridicat de pacienți care pot prezenta remisiune spontană, fiind necesară o perioadă de monitorizare a proteinuriei și funcției renale (eRFG) de 6 luni.

Sub tratament medicamentos evolutia a fost favorabila, cu reducerea edemelor gambiere, diureza=2000 – 3000 ml/24 h, iar biologic scaderea proteinuriei de la 5,9 g/dl la 2,59 g/dl, creatinina serica=0,55 mg/dl, eRFG=120 ml/min.

Nefropatia membranoasă (NM)

- **Evoluția naturală** a NM este variabilă:
 - remisiune spontană (25% - 40%)
 - apariția BCR (20% - 30%).
- **Prognosticul pe termen lung** depinde de severitatea și persistența proteinuriei. După 20 de ani:
 - o treime pacienți – RC
 - o treime prezintă nivele variabile ale proteinuriei și ale eRFG și
 - o treime sunt în stadiul 5 de BCR