

INSUFICIENȚĂ RENALĂ ACUTĂ SAU ACUTIZARE A UNEI BOLI RENALE PREEXISTENTE?

Acute kidney injury or preexistent acute-on-chronic kidney disease?

Prep. Univ. Dr. Ileana Peride, Prep. Univ. Dr. Ionel Alexandru Checheriță,
Asist. Univ. Dr. Gabriela Lupușoru, Dr. Andrei Niculae, Șef Lucr. Dr. Cristiana David,
Prof. Dr. Alexandru Ciocâlțeu

Catedra de Nefrologie, Universitatea de Medicină și Farmacie „Carol Davila”, București

REZUMAT

Ținând cont de faptul că prevalența la nivel mondial a bolii renale a crescut, indiferent de etiologia primară, o serie de studii experimentale de ultimă oră au încercat să evidențieze prin diferite metode de tratament posibilitatea regresiei acesteia sau depistarea precoce a unui episod de insuficiență renală acută (IRA). Boala cronică de rinichi (BCR) este predictor, independent de alți factori, al riscului de deces, precum și al lipsei de recuperare a funcției renale după IRA, iar în prezent se consideră că incidența crescută a IRC stadiul V, înregistrată în ultimul deceniu, se datorează, în mare parte, episoadelor de IRA.

Cuvinte cheie: BCR, IRA, dializă, tratament, prognostic

ABSTRACT

Considering the increasing widespread chronic kidney disease (CKD) prevalence, no matter of the primer etiology, various recent studies revealed the possibility of CKD regression applying different forms of therapies or early diagnosis of acute kidney injury (AKI). CKD, independent of other factors, represents a mortality risk and a renal impairment predictor after AKI. Nowadays, the high incidence of stage 5 CKD is considered to be mainly caused by episodes of AKI.

Key words: CKD, AKI, dialysis, therapy, outcome

Bolile renale cronice evoluează – în funcție de substratul anatomopatologic și de elementele de însoțire (hipertensiune, dislipidemie, diabet etc.) – spre insuficiență renală cronică. Această evoluție are o durată care poate fi prevăzută de nefrolog, în majoritatea cazurilor. Situațiile obișnuite, care grăbesc evoluția, sunt cele reprezentate de acutizările bolii de fond.

Determinarea nivelului retenției azotate și al severității afecțiunii extrarenale pot să ne ofere date asupra evoluției bolii renale cronice, a instalării insuficienței renale cronice și chiar a inițierii dializei. De la bolile digestive acute până la insuficiența cardiacă, găsim o paletă extrem de largă și variată

în care boala renală cronică poate evolua aparent în insuficiență renală cronică (în condițiile imposibilității rezolvării afecțiunii extrarenale) sau insuficiență renală acută care este reversibilă, dacă afecțiunea cauzatoare nu duce la decesul bolnavului (șoc toxico-septic).

Boala cronică de rinichi este – în aceeași măsură ca și afecțiunea cauzatoare de scăderea ratei de filtrare glomerulare (RFG) și creșterea retenției azotate – predictor, independent de alți factori, al riscului de deces, precum și a lipsei de recuperare a funcției renale după IRA. În prezent, se consideră că incidența crescută a IRC stadiul V, înregistrată în ultimul deceniu, se datorează, în mare parte, episoadelor de IRA.

Adresa de corespondență:

Prep. Univ. Dr. Ileana Peride, Universitatea de Medicină și Farmacie „Carol Davila”, B-dul Eroilor Sanitar, Nr. 8, București
e-mail: ileana_peride@yahoo.com

Ipoteza actuală, referitoare la evoluția naturală a bolii cronice renale, reprezintă o combinație a două teorii:

1. Teoria nefronului intact (doar o parte din nefroni sunt afectați de boala primară, iar restul funcționează normal – odată cu progresia bolii și restul de nefroni se distrug).

2. Teoria nefronului patologic (alterarea tuturor nefronilor în grade variabile). Această ipoteză susține faptul că evoluția disfuncției renale se datorează, în primul rând, proceselor de „maladaptare“ a rinichiului în încercarea de a-și menține funcția la parametrii normali (1).

Având în vedere necesitatea cunoașterii exacte a gradului de insuficiență renală, pentru inițierea terapiei corecte, boala cronică renală a fost clasificată în 5 stadii (2) (Fig. 1).

Urmărind clasificarea bolii cronice renale, se observă că, pentru încetinirea declinului funcției renale, ar trebui de timpuriu intervenit din punct de vedere diagnostic și terapeutic, în cazul pacienților cu boală cronică renală stadiile I, II și III, bolnavii la care, disfuncția rinichiului nu este total compromisă și la care, printr-o abordare corectă, se poate opri, pentru o perioadă nedeterminată, evoluția acestei afecțiuni.

Ținând cont de faptul că prevalența la nivel mondial a bolii renale a crescut cu aproape 10-13% (3) și de faptul că, indiferent de etiologia primară, glomeruloscleroza reprezintă una dintre caracteristicile patologice comune bolii renale, o serie de studii experimentale de ultimă oră au încercat să evidențieze prin diferite metode de tratament posibilitatea regresiei acesteia. Într-unul dintre aceste studii s-a administrat în doză mare blocați de receptori de angiotensină-II (BRA) (5-50 mg/kgc/zi), având drept rezultat creșterea activității matricei metaloproteinazei-2 (MMP-2) și implicit regresia glomerulosclerozei deja instalate (4). Glomerulo-

scleroza apare din cauza excesului de matrice extracelulară la nivelul leziunilor sclerotice, cu apariția albuminuriei și modificări de structură glomerulară (5). Rezultatele unor cercetări experimentale pe șoareci de laborator, la care s-a urmărit acțiunea MMP-2 în regresia glomerulosclerozei *in vivo* și *in vitro*, au fost accentuate și de o serie de alte studii referitoare la noi forme de tratament de regresie sau chiar reparare a sclerozei deja instalate (6-9). Singura evidență directă asupra omului, privind regresia injurii glomerulare, a fost evidențiată de *Fioretto et al*, care au observat modificări ale nefropatiei diabetice după transplantul pancreatic (10). Având în vedere și alte cercetări care au folosit administrarea de BRA (11-13) se conturează ideea că folosirea unei doze uzuale nu permite supresia totală a sistemului renină-angiotensină-aldosteron (SRAA) și nici acțiunea independentă antioxidantă a blocaților de receptori AT-I (4,14).

Din ce în ce mai mult se pune accentul pe identificarea unor gene responsabile de apariția bolii cronice renale și chiar de evoluția ulterioară a acesteia. Astfel, un studiu recent a observat pe 9 pacienți, la care s-a depistat gena MYH9, care codează miozina, lanțul greu brațul 9, nemuscular și a cărei variații la nivelul cromozomului 22 produce apariția bolii cronice renale la indivizi cu descendență africană (15). Această genă se presupune a se asocia cu apariția mai multor patologii, dar pentru grupul de bolnavi la care s-a evidențiat legătura cu boala renală se preferă denumirea de MYH9 autosomal dominantă (ADM9) și cuprinde cel puțin 5 sindroame clinice: anomalia May-Hegglin, sindromul Sebastian, sindromul Epstein, sindromul Fechtner și surditate neurosenzorială izolată (16).

În urma acestei cercetări, s-au evidențiat 3 puncte esențiale referitoare la asocierea genei ADM9 cu eventuala progresie a disfuncției renale:

STD I	RFG peste 90 mL/min	afectarea renală cu limitarea capacității de concentrare, dar fără retenție azotată sau manifestări clinice evidente
STD II	RFG între 60-89 mL/min	afectare renală cu RFG ușor scăzut și în continuare fără simptomatologie caracteristică
STD III	RFG între 30-59 mL/min	scădere moderată a RFG, cu simptomatologie minimă și modificări ale nivelului de PTH, vit D3, de EPO
STD IV	RFG între 15-29 mL/min	scăderea severă a RFG și instalarea sindromului uremic
STD V	RFG sub 15 mL/min	funcția renală compromisă, necorelabilă prin măsuri conservatoare și supraveghere – doar prin dializă sau transplant

FIGURA 1

1. Hiper celularitate mezangială, fără a se cunoaște încă legătura cu proteina MYH9;

2. 5 biopsii au relevat prezența glomerulosclerozei focal segmentare (GSFS) ca și consecință a proliferării mezangiale, reducerii nefronilor funcționali sau ca o manifestare directă a injuriei podocitelor (*Barisoni et al* au propus chiar o extindere a definiției GSFS prin asocierea acesteia cu mutații de genă GLA – pentru boala Fabry și de genă COL4 – pentru sindromul Alport (17) – astfel și mutația ADM9 poate fi asociată apariției GSFS);

3. Apariția de anomalii la nivelul membranei bazale glomerulare (MBG) din cauza efectului modificării la nivelul genei ADM9 asupra posibilității podocitelor de a produce matrice extracelulară (surprinzător este faptul că această asociere nu s-a dovedit în cazul genelor de expresie podocitară, cum ar fi: NPHS1 – nefrina, NPHS2 – podocina, ACTN4 – actinina-4, TRPC6 – potențial receptor tranzitoriu al canalelor ionice) (18).

Bineînțeles că este nevoie de studii ulterioare pe un eșantion cu valoare statistică care să clarifice existența legăturii dintre ADM9 și prevalența bolii renale, dar, cu toate acestea, este un început care deschide noi orizonturi în speranța descoperirii unui tratament realmente curativ.

Un factor de predicție al progresiei bolii renale și posibil de evidențiere a statusului pacientului după un episod acutizant ar putea fi monitorizarea creatininei urinare. *Bonventre et al* au arătat – într-un studiu computerizat al cineticii creatininei în diferite situații fiziologice sau patologice (după un episod de IRA sau posttransplant) – că nivelele normale ale parametrilor ce reflectă gradul de injurie renală depind de modificările dinamice ale ratei de excreție a creatininei urinare când apar modificări ale RFG (19). Studiul a evidențiat că există diferențe ale creatininei urinare și între indivizi considerați clinic sănătoși (chiar și la aceleași persoane, la anumite intervale de timp), diferențe clar observate la pacienții cu IRA sau recent transplantați. În plus, bolnavii cu boală cronică renală prezintă o rată mai scăzută decât cei fără afectare (20), iar nivelul creatininei urinare scade progresiv odată cu evoluția bolii (21).

Simulând experimental o IRA, s-a observat că rata excreției urinare de creatinină a scăzut în mod evident, fiind într-un raport de invers proporționalitate cu nivelul crescut de creatinină serică. Totuși s-a demonstrat creșterea exagerată a concentrației biomarkerilor urinari, în ciuda păstrării raportului de proporționalitate între rata de producere și rata de excreție a creatininei (de la 1 la 10 ng/mg). În momentul recuperării funcției renale după IRA

severă s-a observat faptul că în primul moment nivelul normal al biomarkerilor urinari scade odată cu creșterea ratei creatininei urinare. La 12 ore nivelul normal al biomarkerilor urinari nu mai este atât de scăzut, iar la 48 de ore se poate spune că a atins valoarea de bază. Având în vedere aceste considerente, se poate aprecia atât gradul de injurie renală, cât și gradul real de recuperare după un episod acutizant, factor extrem de important pentru pacienții cu boală cronică renală care, din diferite cauze, pot prezenta la un moment dat exacerbări ale produșilor de retenție azotată. Trebuie ținut cont și de faptul că bolnavii cu afectare renală prezintă mult mai des fenomene de IRA decât un individ aparent cu funcție renală normală.

Cercetări recente au dovedit, de asemenea, impactul bolii cronice renale, chiar și în stadii de retenție azotată moderată, asupra bunei funcționalității a organismului. *Fuh et al* au prezentat într-un studiu realizat pe populația feminină din Taiwan, cu vârste cuprinse între 40 și 54 de ani și cu BCR stadiul III, scăderea performanței cognitive în raport cu indivizi clinic sănătoși (22). Acest studiu a plecat de la premisele asocierii bine cunoscute între IRC terminală și disfuncția cognitivă (23,24), dar și pe rezultatele obținute cu privire la creșterea riscului de demență chiar și în caz de creatinemie moderat crescută (25). Și alte studii au demonstrat că disfuncția cognitivă poate apărea din fazele incipiente de boală cronică renală (26-29), însă toate au fost întreprinse pe o populație vârstnică care asociază, de regulă, o serie de comorbidități cu impact direct asupra rinichiului. Totuși, există un studiu de ultimă oră, realizat pe un eșantion cu vârste între 20 și 59 de ani cu BCR moderată și care, de asemenea, întărește ideea reducerii performanțelor cognitive la indivizi cu afectare renală indiferent de gradul disfuncției (29).

Toate studiile expuse mai sus, chiar și cele privitoare la factori genetici implicați în patogenia BCR păstrează o linie comună în ceea ce privește încetinirea evoluției BCR către IRC terminală: terapia trebuie inițiată din stadii cât mai precoce și trebuie să fie – privind dintr-o anumită lumină – agresivă; numai acționând precoce pot apărea rezultate reale de încetinire a evoluției către dependența de dializă (30).

În ultimii ani, având în vedere mortalitatea crescută la pacienți care prezintă fenomene de IRA în asociere cu diferite comorbidități cu risc iminent de deces (șoc septic, intervenții chirurgicale majore, șoc cardiogenic, hipovolemie, sindrom hepatorenal, uropatie obstructivă etc.) (31) s-a luat în calcul inițierea terapiei de supleere renală sub valorile

considerate standard de către ghiduri. Concluzia la care s-a ajuns ar fi necesitatea efectuării dializei înainte de apariția deteriorării organice și implicit a instalării MSOF. Astfel, dacă anumite condiții impun inițierea dializei pentru evitarea creșterii

severității bolii sau pentru recuperarea integrală a funcției renale după un episod de IRA, se poate realiza și la o creatinemie sub 5 mg/dL și o uree serică cu valori mai joase de 80 mg/dL (32).

BIBLIOGRAFIE

- Rădulescu D, David C, Ciocâlțeu A, Mocanu B, Costache DM.** – Insuficiența renală cronică. Ciocâlțeu AI. et al. *Tratat de Nefrologie*. Ed Național, 2006, București. (16): 593-642
- Romoșan et al.** Rinichiul – ghid diagnostic și terapeutic. Ed Medicală, 1999, București. Insuficiența renală cronică. (XXVI): 426-481
- Szczzech LA, Harmon W, Hostetter TH et al.** – World Kidney Day 2009: problems and challenges in the emerging epidemic of kidney disease. *J Am Soc Nephrol* 2009; 20: 453-455
- Hayashi K, Sasamura H, Ishiguro K, Sakamaki Y, Azegami T, Itoh H.** – Regression of glomerulosclerosis in response to transient treatment with angiotensin II blockers is attenuated by blockade of matrix metalloproteinase-2. *Kidney International* (2010) 78, 69-78
- Ma LJ, Fogo AB** – Modulation of glomerulosclerosis. *Semin Immunopathol* 2007; 29: 385-395
- Ruggenti P, Schieppati A, Remuzzi G** – Progression, remission, regression of chronic renal diseases. *Lancet* 2001; 357: 1601-1608
- Ma LJ, Nakamura S, Aldigier JC et al** – Regression of glomerulosclerosis with high-dose angiotensin inhibition is linked to decreased plasminogen activator inhibitor-1. *J Am Soc Nephrol* 2005; 16: 966-976
- Teles F, Machado FG, Ventura BH et al** – Regression of glomerular injury by losartan in experimental diabetic nephropathy. *Kidney Int* 2009; 75: 72-79
- Macconi D, Sangalli F, Bonomelli M et al** – Podocyte repopulation contributes to regression of glomerular injury induced by ACE inhibition. *Am J Pathol* 2009; 174: 797-807
- Fioretto P, Steffes MW, Sutherland DE et al** – Reversal of lesions of diabetic nephropathy after pancreas transplantation. *N Engl J Med* 1998; 339: 69-75
- Rossing K, Schjoedt KJ, Jensen BR et al** – Enhanced renoprotective effects of ultrahigh doses of irbesartan in patients with type 2 diabetes and microalbuminuria. *Kidney Int* 2005; 68: 1190-1198
- Hollenberg NK, Parving HH, Viberti G et al** – Albuminuria response to very high-dose valsartan in type 2 diabetes mellitus. *J Hypertens* 2007; 25: 1921-1926
- Burgess E, Muirhead N, Rene de Cotret P et al** – Supramaximal dose of candesartan in proteinuric renal disease. *J Am Soc Nephrol* 2009; 20: 893-900
- Chen S, Ge Y, Si J et al** – Candesartan suppresses chronic renal inflammation by a novel antioxidant action independent of AT1R blockade. *Kidney Int* 2008; 74: 1128-1138
- Sekine T, Konno M, Sasaki S et al** – Patients with Epstein – Fechtner syndromes owing to MYH9 R702 mutations develop progressive proteinuric renal disease. *Kidney Int* 2010; 78: 2 07-214
- Kopp JB** – Glomerular pathology in autosomal dominant MYH9 spectrum disorders: what are the clues telling us about disease mechanism?. *Kidney International* (2010) 78, 130-133
- Barisoni L, Schnaper HW, Kopp JB** – Advances in the biology and genetics of the podocytopathies: implications for diagnosis and therapy. *Arch Pathol Lab Med* 2009; 1 33: 201-216
- Gauthier P, Simon EE, Lemann Jr J** – Acidosis of chronic renal failure. In: DuBose TD, Hamm LL (eds). *Acid-Base and Electrolyte Disorders*. Saunders : Philadelphia, PA , 2002 , pp 207-216
- Mitch WE, Collier VU, Walser M** – Creatinine metabolism in chronic renal failure. *Clin Sci (Lond)* 1980; 58: 327-335
- Levey AS, Berg RL, Gassman JJ et al** – Creatinine filtration, secretion and excretion during progressive renal disease. Modification of Diet in Renal Disease (MDRD) Study Group. *Kidney Int Suppl* 1989; 27: S73-S80
- Tsai CF, Wang SJ, Fuh JL** – Moderate chronic kidney disease is associated with reduced cognitive performance in midlife women. *Kidney International* (2010) 78, 605-610
- Murray AM** – Cognitive impairment in the aging dialysis and chronic kidney disease populations: an occult burden. *Adv Chronic Kidney Dis* 2008; 15: 123-132
- Madero M, Gul A, Sarnak MJ** – Cognitive function in chronic kidney disease. *Semin Dial* 2008; 21: 29-37
- Seliger SL, Siscovick DS, Stehman-Breen CO et al** – Moderate renal impairment and risk of dementia among older adults: the Cardiovascular Health Cognition Study. *J Am Soc Nephrol* 2004; 15: 1904-1911
- Kurella M, Chertow GM, Luan J et al** – Cognitive impairment in chronic kidney disease. *J Am Geriatr Soc* 2004; 52: 1863-1869
- Kurella M, Chertow GM, Fried LF et al** – Chronic kidney disease and cognitive impairment in the elderly: the health, aging and body composition study. *J Am Soc Nephrol* 2005; 16: 2127-2133
- Kurella M, Yaffe K, Shlipak MG et al** – Chronic kidney disease and cognitive impairment in menopausal women. *Am J Kidney Dis* 2005; 45: 66-76
- Elias MF, Elias PK, Seliger SL et al** – Chronic kidney disease, creatinine and cognitive functioning. *Nephrol Dial Transplant* 2009; 24: 2446-2452
- Hailpern SM, Melamed ML, Cohen HW et al** – Moderate chronic kidney disease and cognitive function in adults 20 to 59 years of age: Third National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III). *J Am Soc Nephrol* 2007; 18: 2205-2213
- National Kidney Foundation** – K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. *Am J Kidney Dis* 2002; 39(2 Suppl 1): S1-S266
- Shigehiko Uchino, John A. Kellum, Rinaldo Bellomo, Gordon S. Doig, Hiroshi Morimatsu, Stanislaw Morgera, Miet Schetz, Ian Tan, Catherine Bouman, Ettiene Macedo, Noel Gibney, Ashita Tolwani, Claudio Ronco.** – Acute Renal Failure in Critically Ill Patients A Multinational, Multicenter Study. *JAMA, August 17, 2005; Vol 294, (7): 813-818*
- Seabra VF, Balk EM, Liangos O, Sosa MA, Cendoroglo M, Jaber BL.** – Timing of Renal Replacement Therapy Initiation in Acute Renal Failure: A Meta-analysis. *Am J Kidney Dis* 2008; 52 (2): 272-284