

# NEFROPATIA DE REFLUX CONGENITALĂ/ DOBÂNDITĂ, CAUZĂ DE INSUFICIENȚĂ RENALĂ CRONICĂ LA COPIL

**Dr. Mihaela Bălgrădean**

*Spitalul Clinic de Urgență pentru Copii „M.S. Curie“*

## REZUMAT

Diagnosticul nefropatiei de reflux (NR) de cauză congenitală (în contextul displaziei/hipoplaziei renale) sau dobândită, postinfecțioasă, consecință a infecțiilor de tract urinar (ITU), adesea grefate pe anomalii reno-urinare, necesită evaluarea precoce și corectă a tuturor semnelor de insuficiență renală cronică (IRC). Sunt prezentate cinci cazuri de nefropatie de reflux, pornind de la manifestări clinice/biologice sau imagistice, sugestive pentru diagnosticul de IRC la copil.

**Cuvinte cheie:** Nefropatie de reflux; displazie/hipoplazie renală; ITU; IRC; copil

## ABSTRACT

*Reflux congenital/acquired nephropathy, significant cause of chronic renal failure*

Considering reflux nephropathy (RN), either of congenital (in dysplasia/hypoplasia context) or acquired, postinfectious (UTI) nature, frequently associated with reno-urinary underlying anomalies, early and judicious diagnosis of chronic renal failure (CRF) is compulsively. Five RN cases are presented, considering suggestive CRF clinical/biological or imaging signs, in child.

**Key words:** Reflux nephropathy; renal dysplasia/hypoplasia; UTI; CRF; child

## I. INTRODUCERE

Infecția de tract urinar (ITU) la copil și în special pielonefrita acută (PNF) este în mod frecvent marker pentru anomalii reno-urinare severe, cum ar fi, displaziile/hipoplaziile renale, refluxul vezico-ureteral (RVU) și afecțiuni obstructive anatomice sau funcționale diverse.

Patologia congenitală reno-urinară și tulburările de continență vezicală antrenează, în funcție de gravitate și prezența ITU, stază urinară și modificări de tip necroză tubulo-papilară. Consecința directă a acestor mecanisme fiziopatologice complexe este scăderea ratei de filtrare glomerulară (RFG) parametru ce reflectă severitatea insuficienței renale și progresia acesteia spre boala renală terminală *end stage renal disease* (ESRD).

## II. ETIOLOGIE

- Nefropatia de reflux *congenitală* este datorată unui reflux intrauterin. În general, în această formă de boală nu există istoric de ITU asociată, HTA este severă, iar funcția renală este profund afectată. Este forma de nefropatie de reflux secundară hipoplaziei/displaziei renale, cu risc mare de evoluție spre ESRD.
- Nefropatia de reflux *dobândită*, este consecința PNF acute/recurente nediate diagnosticate sau incorect tratate. Infecțiile au adesea ca substrat un RVU primar/secundar preexistent, de obicei de grad mare,

dilatant, sau alte afecțiuni malformative/nonmalformative care antrenează stază permanentă/transitorie în sistemul colector renal (tabelul 1).

## III. DEFINIȚII

Termenul de nefropatie de reflux (NR) reunește, din punct de vedere imagistic și clinic, două definiții.

### Imagistic

NR se referă la modificările cicatriceale localizate la nivelul cortexului renal, sechele ale PNF acute, recurente, nediate diagnosticate/netratate, care complică frecvent dilatații congenitale sau dobândite situate la nivelul sistemului colector renal.

Primele modificări radiologice, acceptate astăzi, pentru a defini nefropatia de reflux au fost descrise

#### *Tabelul 1*

*Afecțiuni care antrenează stază permanentă/transitorie în sistemul colector renal*

1. Reflux vezico-ureteral grad 1-2 asociat ITU cu germeni *agresivi* – prin afectarea motilității ureterale
2. Refluxul vezico-ureteral primar dilatant (grad 4-5)
3. RVU din tulburările funcționale – disfuncția de eliminare (S. Hinman)/tulburări micționale complicate cu ITU (vezica mică, vezica leneșă) prin modificări presionale
4. RVU din vezica neurogenă
5. Obstrucțiile: stenozele de joncțiune pielosau vezico-ureterală/valve de uretră posterioară/diverticuli vezicali
6. Duplexurile pielosau ureterale asociate cu RVU

de Hodson, în anul 1959. Cicatricile renale se recunosc pe urografia intravenoasă, ca arii de subțiere corticală, suprapuse amputărilor caliceale. Dacă ambii rinichi sunt afectați, apar insule de țesut normal, de obicei hipertrofiat, răspândite printre zonele cicatriceale. Acestea pot fi uneori interpretate drept chisturi sau tumori, pentru că, țesutul hipertrofiat este atașat calicelor adiacente în timp ce țesutul cicatriceal înglobează calicele. Lungimea rinichilor cicatriceali este semnificativ mai mică decât a celor normali, iar dezvoltarea, creșterea acestora este încetinită. Cicatricile severe constau în rinichi mici, funcționali sau nu, cu margini neregulate și calice deformate.

Pe scintigrafia cu  $^{99m}\text{Tc}$  DMSA (technetiu marcat cu acid dimercapto-succinic) se evidențiază însă în mod excelent sechelele renale reziduale ale pielonefritelor.

Scintigrama renală nucleară reprezintă studiul prin care pot fi detectate arii de inflamație acută și zone cicatriceale cronice. Scintigrafia cu DMSA, aminoacid care se secretă și se localizează în interiorul tubilor renali, este investigația cea mai frecvent utilizată atunci când suntem interesați de modificări acute, apărute în contextul unei PNF acute, sau cicatriceale, evidente de obicei într-un interval de 6 luni de la o PNF nedagnosticată/netratată. Leziunile sunt localizate la nivelul cortexului renal. Cicatricile renale, se prezintă sub forma unor zone fotopenice, situate de obicei la nivelul polilor superiori și în zonele medii ale rinichiului. Alte modificări de tip cicatriceal, relevate de scintigrafia cu DMSA, sunt reprezentate de atrofia renală globală sau reducerea în dimensiuni a rinichiului, situații care necesită adesea, diagnostic diferențial cu hipoplazia renală congenitală.

## Clinic

Nefropatia de reflux se referă la complicațiile legate de rinichiul cicatriceal, reprezentate de *proteinurie, hipertensiune arterială și insuficiența renală cronică progresivă*. Detectarea precoce a complicațiilor legate de nefropatia de reflux este utilă în încercările de a minimaliza deteriorarea progresivă a funcției renale, având în vedere faptul că rinichiul hipoplazic/cicatriceal are o rată a filtrării glomerulare (RFG) mai scăzută față de rinichiul cu dimensiuni normale.

*Hipertensiunea arterială* apare la 10% din cazurile de nefropatie de reflux asociate cu cicatrice renale unilaterale și în 18,5% din cazurile asociate cu cicatrice renale bilaterale. Adulții diagnosticați cu nefropatie de reflux dezvoltă hipertensiune arterială în 34% din cazuri. Gradele mari de reflux (RVU dilatante) se asociază cu încetinirea creșterii în dimensiuni a rinichiului.

A trecut un deceniu, de când se știe că există o legătură între progresia bolii renale și *proteinuria*

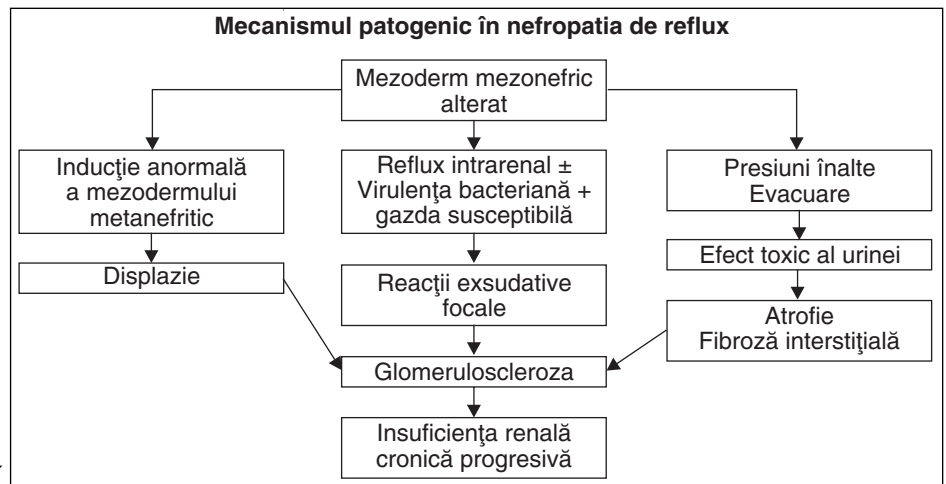
> 1 g/L, la pacienții cu cicatrice renale constituite. Sunt cunoscute 2 teorii care încearcă să explice această manifestare: prima se leagă de progresia bolii renale cauzată de modificările presionale locale și de hiperfiltrarea nefronilor restanți iar a doua, de mecanisme imunologice care ar contribui la progresia bolii renale. Pentru a susține prima teorie, sunt publicate studii experimentale efectuate pe șoareci, la care s-a efectuat nefrectomie parțială și la care s-au găsit leziuni de glomeruloscleroză segmentară (FSGS), explicate de injuriile vasculare cauzate de hipertensiunea intraglomerulară și de hiperfiltrare. Șoarecii care au primit o dietă săracă în proteine, nu au prezentat astfel de leziuni și nici hipertensiune. Pentru că majoritatea copiilor cu leziuni cicatriceale parenchimotoase au funcția renală preservată, s-a concluzionat că modificările vasculare intraglomerulare ar reprezenta un răspuns patologic la injuriile cauzate de hiperfiltrare.

A doua explicație pentru disfuncția renală progresivă, este legată de un răspuns inflamator cronic, care se desfășoară după modelul unui proces autoimun. Proteina Tamm-Horsfall este produsă în celulele tubulare renale ale ansei Henle și în tubii distali, pentru ca ulterior să fie secretată în urină. În consecință, proteina ar trebui să se găsească numai la aceste niveluri, însă, în cazul copiilor cu ITU recurente și reflux, proteina Tamm-Horsfall a fost izolată și în interstițiul renal, unde împreună cu infiltratele celulare mononucleare contribuie la formarea cicatricelor renale. Este cunoscut și faptul că, producția de anticorpi (autoanticorpi) față de această proteină, prezenți de obicei în cantitate mare în ser, este perturbată în cazul copiilor cu ITU și RVU. Proteina pare a fi asociată cu modificările cicatriceale renale, depistate la copii cu RVU fără ITU cunoscute, iar răspunsul autoimun întârziat poate explica motivul pentru care leziunile legate de boala renală progresivă apar la mare distanță după încetarea refluxului sau a infecției active (figura 1).

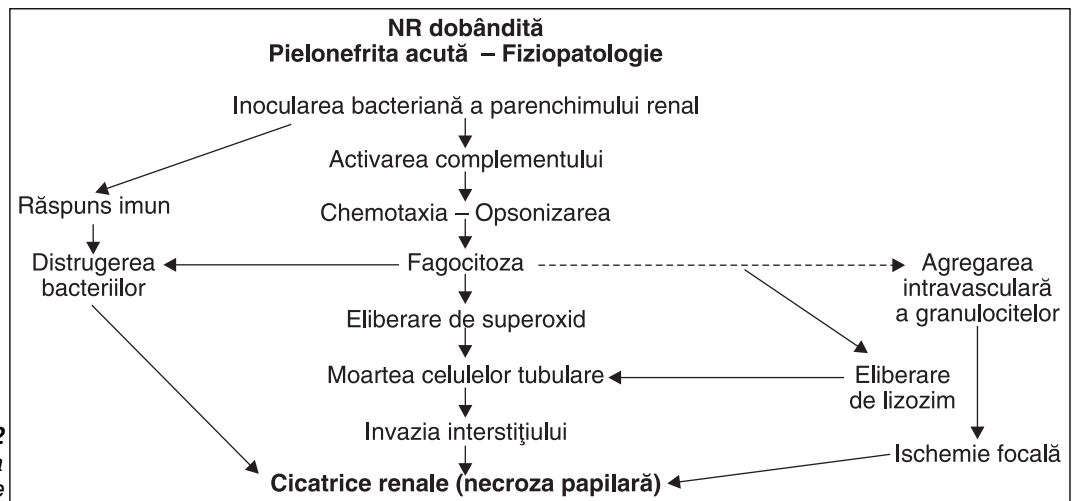
## IV. FIZIOPATOLOGIE

Cicatrice renale post pielonefritice se pot întâlni atât la pacienți diagnosticați cu RVU cât și la cei fără reflux, diagnosticați cu afecțiuni care antrenează stază în sistemul colector renal, cu posibil reflux intrarenal. Este vorba de afecțiuni malformative sau funcționale, care antrenează stază la nivelul sistemului pielocalice și de un întreg lanț de modificări fiziopatologice desfășurat la nivelul nefronilor, care are ca rezultat final necroza papilară, tradusă prin cicatrice renale permanente.

În aceste situații termenul de NR, poate fi înlocuit cu cel de nefropatie pielonefritigenă sau nefropatie de reflux dobândită, traducând un reflux intrarenal în contextul unei infecții înalte de tract urinar, o PNF acută/recurentă (figura 2).



**Figura 1**  
Fiziopatologia nefropatiei de reflux



**Figura 2**  
Fiziopatologia  
pielonefritei acute

*Insuficiența renală progresivă și boala renală terminală* sunt strâns legate de relația ITU – nefropatie de reflux, responsabilă de un procent situat între 7% și 17% din cazurile de ESRD înregistrate în lume.

Există mai multe *semne de alarmă* care ajută diagnosticul într-o IRC: *eșecul creșterii, anemia cronică, enurezisul complicat, vărsături neexplicate recidivante, HTA, boli osoase mai puțin obișnuite, absența performanțelor școlare*. Recunoașterea acestor manifestări declanșează o strategie simplă de identificare precoce a IRC, care permite prevenirea unor complicații și poate încetini progresia către ESRD.

## V. MATERIAL ȘI METODĂ

Sunt prezentate cinci cazuri de IRC terminală, *end stage disease* (ESRD), grefate pe anomalii renourinare severe, în contextul nefropatiei de reflux de cauză congenitală sau postinfecțioasă.

## VI. REZULTATE

### Cazul 1

AI, 16 ani, sex feminin, se internează pentru astenie, inapetență, vărsături, scădere ponderală și poliurie.

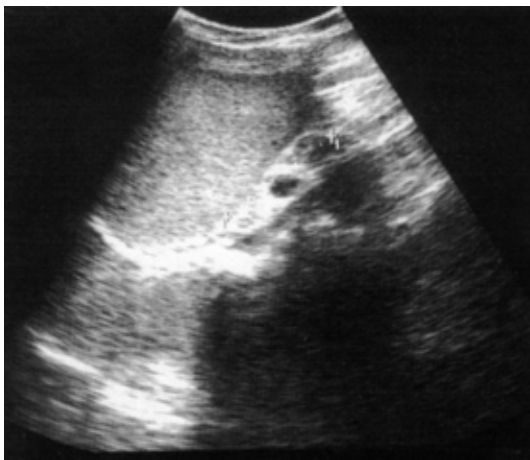
Adolescenta este palidă, dispneică și tahicardică, TA = 150/120 mmHg, Hb = 8 g/dL, uree = 240 mg/dL, creatinina = 7,26 mg/dL, urocultura pozitivă (E. coli > 100.000 UFC/mL).

Radiografia pulmonară și ecocardiografia decelază revărsat pleural și pericardic, ecografia renală evidențiază hipoplazie/displazie renală bilaterală (figura 3). Cistografia micțională depistează un RVU drept, gr. IV, iar scintigrafia renală cu 99m Tc DTPA este concludentă pentru IRC severă, cu o rată a filtrării glomerulare (RFG) sub 20 mL/min (figura 4). Diagnosticul final este de IRC decompensată, HTA secundară, hipoplazie renală bilaterală, RVU drept/nefropatie de reflux, ITU recurentă.

A fost instituit tratament dietetic și medicamentos adresat ITU și IRC, hemodializă timp de 6 luni, în prezent pacienta este transplantată renal.

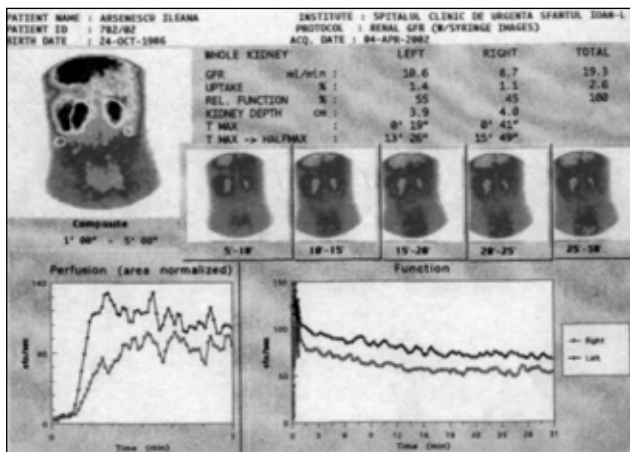
### Cazul 2

CO, 16 ani, sex feminin, este spitalizată pentru hipertensiune arterială (TA = 150/90 mm Hg) depistată la un control de rutină, de către medicul de familie. Adolescenta prezintă paloare și este dispneică; biologic: anemie hipocromă, Hb = 10 g/dl, retenție azotată



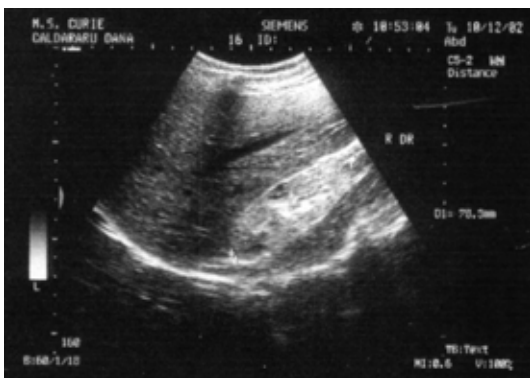
**Figura 3**

Ecografie renală: hipoplazie/displazie renală, ștergerea diferențierii cortico-medulare



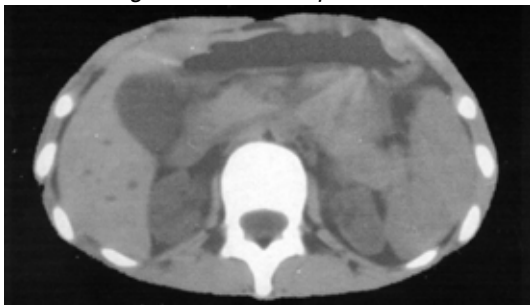
**Figura 4**

Scintigrafie 99m DTPA: RFG total 19,3 ml/min, hipoplazie renală bilaterală, IRC decompensată (boală renală terminală)



**Figura 5**

Ecografie renală: displazie microchistică



**Figura 6**

Tomografie computerizată: hipoplazie renală bilaterală

(uree = 130 mg/dL, creatinina = 5 mg/dL), acidoză metabolică, pH = 7,28, BE = -8 mmol/L. Ecografia renală evidențiază hipoplazie microchistică renală bilaterală, confirmată de tomografia computerizată (figurile 5 și 6). Scintigrafic se calculează o RFG totală = 40 ml/min.

Diagnosticul final este de IRC stadiul 3 (severă), hipertensiune arterială și anemie secundară pe fond de displazie microchistică bilaterală.

Tratamentul s-a adresat insuficienței renale cronice. După un an de hemodializă cronică, pacienta este transplantată renal.

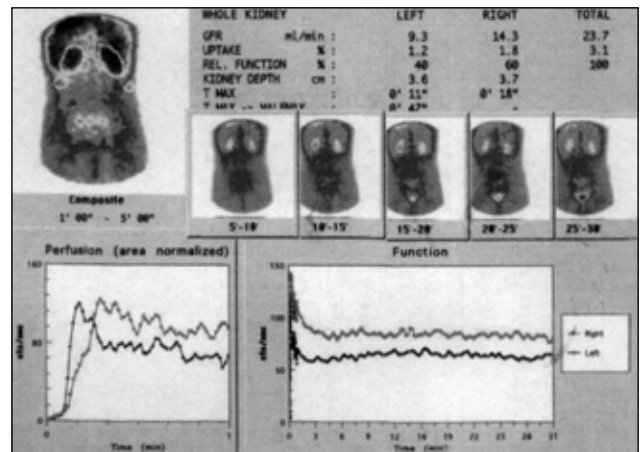
**Cazul 3**

CS, sex masculin, 14 ani este adresat medicului pentru paloare, stare de nutriție deficitară și inapetență. Palid, încercănat, are halenă uremică, G = 32 Kg, T = 152 cm, TA = 150/120 mmHg. Biologic: Hb = 4 g/dL, uree = 200 mg/dL, creatinina = 5 mg/dL, albuminurie > 2 g/L. Ecografia renală decelează rinichi cu dimensiuni reduse pentru vârstă (RD = 75/35 mm, RS = 72/35 mm) cu remanierea profundă a structurii renale, aspect de displazie renală. Cistografia micțională evidențiază RVU stâng, gr. II-III, iar scintigrafia renală apreciază o RFG totală = 23,7 ml/min (figura 7).

Diagnosticul final a fost de IRC severă (RFG total = 23,7 mL/min), hipoplazie renală bilaterală stâng, anemie hipocromă secundară gravă, nanism renal. Se efectuează transplant renal precoce de la donator viu.

**Cazul 4**

DI, 16 ani, sex feminin, este cunoscută cu incontinență urinară diurnă/nocturnă și diagnosticată cu epifizioliză bilaterală, picior var bilateral și anemie hipocromă, într-un serviciu de chirurgie. Existența unui sindrom sever de retenție azotată (uree = 241 mg/dL, creatinina = 8 mg/dL) prezența acidozei metabolice (pH = 7,27;



**Figura 7**

Scintigrafie renală 99m Tc DTPA: aspect de IRC severă, RFG rinichi stâng = 9,3 mL/min, RFG rinichi drept = 14,3 mL/min

BE = -15,3), a proteinuriei (> 2 g/L) și a hiperpotasemiei (6,4 mg/dL), determină transferul în Clinica de Pediatrie – Nefrologie. La examenul fizic este consemnată prezența unui glob vezical. Ecografia renală evidențiază rinichi de dimensiuni reduse, cu ștergerea diferențierii cortico-medulare, vezică urinară cu pereți îngroșați, stază vezicală și RVU bilateral gr. IV (figurile 8, 9).

Diagnosticul final este de IRC severă, Sindrom Hinman/RVU secundar, bilateral dilatant, osteopatie uremică, anemie secundară. Tratamentul medical complex dietetic, fizioterapic și medicamentos se adresează IRC și complicațiilor acesteia, adolescenta se află în prezent în program de hemodializă cronică.

### Cazul 5

HA, 3 L, sex feminin, este un copil prematur de gr. 3. Mama fetiței a fost diagnosticată cu oligohidramnios în cursul sarcinii. Ecografic se notează displazie renală bilaterală și o formațiune chistică dreaptă (figura 10).

La examenul fizic, se notează facies dismorfic, edeme palpebrale și rinichi stâng palpabil. Biologic: anemie hipocromă severă (Hb = 6 g/dL), retenție azotată semnificativă (creatinina serică = 1 mg/dL, față de normalul vârstei de 0,2 mg/dL), albuminurie = 1,5 g/L. Cistografia micțională evidențiază RVU primar gr. III-IV stâng, iar scintigrafia renală (figura 11), confirmă diagnosticul de IRC, având ca substrat displazia



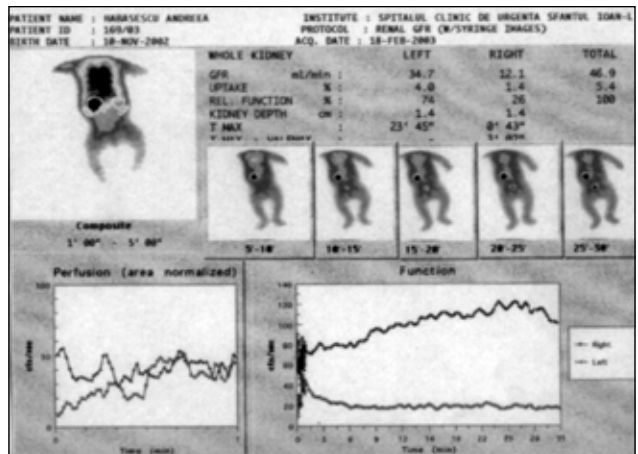
**Figura 8**  
Cistografie micțională: megavezică cu aspect trabeculat



**Figura 9**  
Cistografie micțională: RVU bilateral, gr. III-IV



**Figura 10**  
Ecografia renală: Un chist gigant înlocuiește masa funcțională a rinichiului drept



**Figura 11**  
Scintigrafie 99mTc DTPA: Rinichiul drept nu se vizualizează, este înlocuit de o formațiune chistică, iar cantitatea mare de traser existentă în circulație (colorația neagră) este sugestivă pentru IRC severă

renală bilaterală (chistică dreaptă). Tratamentul a constat în regim dietetic adecvat stadiului IRC, feroterapie orală, antibioterapie vizând episoadele infecțioase acute (ITU) și profilaxia acestora. Pe termen lung se preconizează o modalitate de dializă cronică și transplant renal.

### CONCLUZII

- Nefropatia de reflux de cauză congenitală (prin reflux intrauterin) sau dobândită (postinfecțioasă, prin RVU primar/secundar sau în cazul altor anomalii de tract urinar care determină stază în sistemul colector renal), se complică în multe cazuri, cu IRC și boală renală terminală pentru care singurele mijloace terapeutice eficiente sunt dializa și transplantul renal.
- Procesul de cronicizare în displaziile renale sau în cazul altor boli renale evolutive este continuu, chiar dacă boala primară a fost tratată sau devine inactivă. Intră în joc, în anumite stadii de evoluție ale insuficienței renale, indiferent de etiologie, aceleași

mecanisme fiziopatologice reprezentate de creșterea presiunii intraglomerulare, hiperfiltrare și hiperperfuzie. Sunt procese adaptative și alterative desfășurate la nivelul nefronilor rezanți care determină și accelerează scleroza glomerulară.

- Este necesară determinarea precoce a semnelor de IRC prin istoric familial atent, măsurarea tensiunii arteriale, examene de urină, evaluarea parametrilor creșterii (inclusiv a creatininei serice!), includerea afecțiunilor structurale renale în tratamentul dife-

rențial al anemiei, hipotrofiei staturo-ponderale, al tulburărilor severe de continență urinară și al bolilor osoase rare.

- Evoluția unei IRC se poate aprecia prin măsurători ale RFG, utilizând mijloace radio-izotopice (scintigramele renale), modalitate prin care poate fi depistată din timp, deteriorarea funcției renale.
- Tratamentul de elecție în IRC severe la copil este transplantul renal, efectuat precoce, de la donator viu.

## BIBLIOGRAFIE

1. **American Academy of Pediatrics** – The diagnosis, treatment and evaluation of the initial urinary tract infection. *Pediatrics*, 1999, 103, 4, 843-851.
2. **Bălgrădean M** – Infecția de tract urinar. Refluxul vezico-ureteral. Insuficiența renală cronică. În: *Patologie actuală în nefrologia pediatrică*. Editura Economică, București, 31-38, 52-58, 166-174, 2005.
3. **Benfield MR** – Current status of kidney transplant: update, 2003. *Pediatr Clin N Am*, 50, 1301-1334.
4. **Chevalier RL** – Pathogenesis of renal injury in obstructive uropathy. *Curr Opin Pediatr*, 2006, 18, 153-160.
5. **Feldman AS** – Diagnosis and management of dysfunctional voiding. *Curr Opin Pediatr*, 2006, 18, 139-147.
6. **Hokinen O** – Bacteriemic urinary tract infection in children. *Pediatr Infect Dis J*, 2000, 19:7, 631-634.
7. **Hellerstein S** – Urinary tract infections in children: pathophysiology, risk factors and management. *Infect Med*, 2000, 19(12), 554-560.
8. **Niimura F, Kon V, Ichicawa I** – The renin angiotensin system in the development of the congenital anomalies of the kidney and urinary tract. *Curr Opin Pediatr*, 2006, 18, 161-166.