

NECROZA TUBULARĂ ACUTĂ PRIN ACȚIUNEA NEFROTOXICĂ MEDICAMENTOASĂ – CAUZĂ RARĂ DE SINDROM NEFROTIC LA COPIL

Magdalena Stârcea^{1,2}, Mihaela Munteanu², Radu Russu², Anca Iulia Rotaru²,
Doina Mihăilă³, Ingrith Miron^{1,2}

¹Universitatea de Medicină și Farmacie „Gr. T. Popa“, Iași

²Secția de Nefrologie Pediatrică,

Spitalul Clinic de Urgență pentru Copii „Sf. Maria“, Iași

³Laboratorul de Anatomie Patologică,

Spitalul Clinic de Urgență pentru Copii „Sf. Maria“, Iași

REZUMAT

Sunt prezentate două cazuri de sindrom nefrotic (SN) indus de medicamente cu nefrotoxicitate la nivel tubular, cu evoluție diferită în contextul maladiilor incriminate etiologic.

Fetița în vârstă de 5 luni, internată cu SN (dovedit clinic și biologic) și insuficiență renală acută, după o spitalizare în alt serviciu pentru bronhopneumonie. Fetița a fost tratată cu ceftriaxonă și gentamicină 12 zile. Suspiciunea de SN congenital a fost înlăturată de evidențierea necrozei tubulare renale în fază de recuperare (biopsie renală). Evoluția a fost favorabilă în 7 zile sub dializă peritoneală.

Adolescentă de 16 ani cu boală Basedow tratată de 3 ani cu carbimazol. S-a prezentat cu sindrom nefrotic care nu a fost influențat de corticoterapie. Examenul histopatologic a evidențiat necroză tubulară toxică, fibroză interstițială, absența leziunilor glomerulare. A fost sistat tratamentul nefrotic, s-a practicat tiroidectomie după care edemele s-au redus, dar funcția renală a continuat să se deprecieze, în condițiile terapiei nefrotoxice administrată timp de 3 ani.

Concluzii. Necroza tubulară renală exprimată clinic și biologic prin sindrom nefrotic, însoțit de insuficiență renală este o situație rară la copil; gentamicina și carbimazolul pot fi incriminate etiologic. Suferința renală poate fi ameliorată sau nu prin înlăturarea medicamentului cauzal. Eșecul terapeutic s-a corelat cu durata agresiunii medicamentoase și evoluția unor comorbidități.

Cuvinte cheie: necroză tubulară, sindrom nefrotic, insuficiență renală acută

Multiple terapii determină efecte adverse renale. Cea mai comună formă de prezentare este insuficiența renală acută prin necroză tubulară acută. Există situații, mai rar citate, în care necroza tubulară poate îmbrăca altă formă de manifestare clinico-biologică, anume sindromul nefrotic (1).

Cazul I

Sugar, de sex feminin, în vârstă de 5 luni, transferat din altă unitate sanitară pentru edeme generalizate și retenție azotată. Fără antecedente familiale sau personale patologice semnificative până în acel moment, copilul a fost internat pentru bronhopneumonie cu evoluție trenantă sub tratament antibiotic (12 zile de cefalosporină + Gentamicină). La

o zi după externare revine cu paloare, febră, vărsături alimentare, meteorism abdominal, scaune semiconsistente, iar după 2 zile apar edeme generalizate, se decelează anemia și retenția azotată, motiv pentru care se transferă în clinica noastră. Examenul clinic la internare obiectivează starea generală influențată, afebril, agitat. Se remarca paloarea cutaneo-mucoasă, edeme generalizate, oliguria (0,23 ml/kg/h).

Diagnostic de etapă a implicat:

- **Sindromul hemolitic și uremic**, dar sugarul asocia doar anemie normocromă, normocitară, cu reticulocite normale, fără schizocite și cu plachete normale (PLT = 543.000/mm³).

Adresa de corespondență:

Dr. Radu Russu, Spitalul Clinic de Urgență pentru Copii „Sf. Maria“, Str. V. Lupu nr. 62, Iași

E-mail: radurussu@yahoo.com



FIGURA 1. Edeme generalizate

- **Pielonefrită acută asociată unei eventuale malformații urinare la sugar** – exclusă de urocultura sterilă și ecografia reno-vezicală care nu evidențiază elemente malformative
- **Sindrom nefrotic** în condițiile în care pacienta asociază dislipidemie, hipoproteinemie marcată, hematurie, proteinurie.

Testarea negativă pentru virusurile hepatitice B și C a exclus un sindrom nefrotic secundar acestora. Dată fiind vârsta mică s-a suspiciat un sindrom nefrotic congenital, fiind necesară pentru confirmare evaluarea morfologică.

Degradarea brutală și rapidă a funcției renale (uree = 114 mg/dl, creat = 4,16 mg/dl, hiperuricemie – 7,9 mg/dl) până la un clearance de creatinină de 6,6 ml/min/1,73 m², precum și acidoza metabolică refractară la terapia medicamentoasă au impus plasarea unui cateter de dializă peritoneală pentru începerea epurării extrarenale. Cu acea ocazie s-a practicat și biopsia renală intraoperatorie. Aceasta a

evidențiat tubi renali proximali cu modificări degenerative de tip granulocitar, focare de necroză parcellară, imagini de regenerare, specifice necrozei tubulare acute postmedicamentoase.

Diagnostic pozitiv a fost de Necroză tubulară acută postmedicamentoasă, Insuficiență renală acută, Sindrom nefrotic secundar, Anemie secundară. **Tratamentul a constat în** corecția tulburărilor electrolitice și acido-bazice, corectarea anemiei prin transfuzii de masă eritocitară izogrup, izo Rh, corectarea hiperuricemiei cu Allopurinol, precum și epurare extrarenală prin Dializă peritoneală menținută 10 zile, bine tolerată. Evoluția a fost lent favorabilă, cu reluarea diurezei și scăderea retenției azotate. Controalele ulterioare au relevat dispariția tabloului clinico-biologic de sindrom nefrotic și normalizarea parametrilor renali.

Cazul II

Adolescentă de 15 ani care se prezintă cu edeme generalizate, creștere bruscă în greutate, în aproximativ o săptămână. A fost diagnosticată în 2012 (la vârsta de 13 ani) cu Boală Basedow, Exoftalmie medie, Amenoree secundară la Institutul Național de Endocrinologie „C.I. Parhon“, București. Aflată în tratament cu Carbimazol și intermitent cu Euthyrox (pentru episoadele de hipotiroidie asociate) dezvoltă brusc edeme generalizate. Examen clinic obiectiv la internare releva stare generală bună, spor ponderal 10,5 kg față de internarea anterioară (în urma cu 2 luni). Asociază facies dismorfic pe seama exoftalmiei, edeme generalizate. Era normotensivă, echilibrată cardio-pulmonar, cu exoftalmie bilaterală, gușă gr I OMS, elastică, omogenă, mobilă, nedureroasă. Biologic s-a confirmat as-

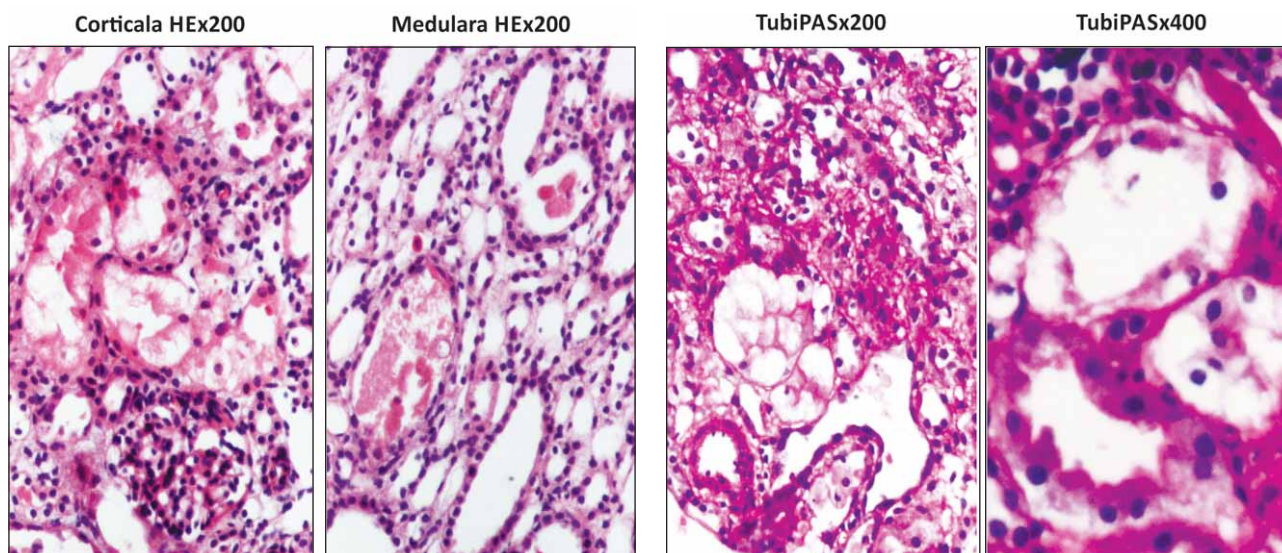


FIGURA 2. Degenerescență granulocitară tubulară, necroză parcellară, glomerul de aspect normal, inflamație interstițială

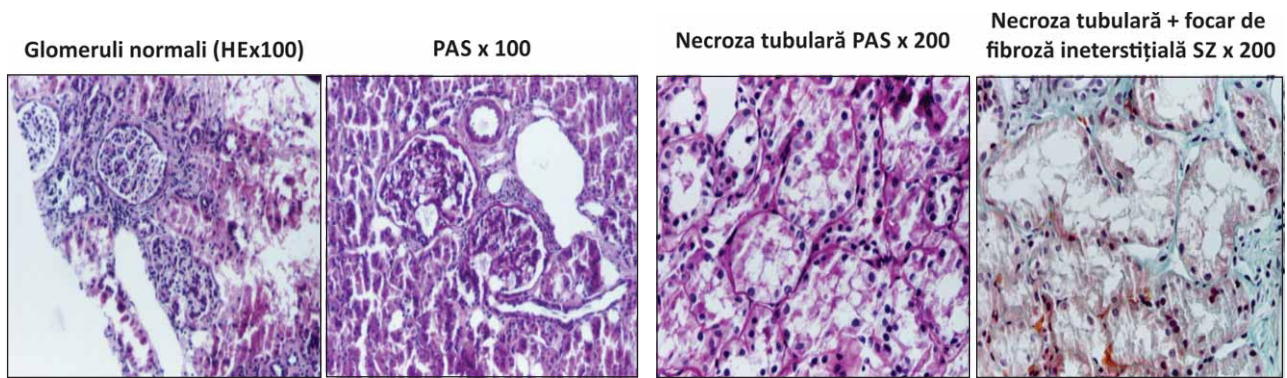


FIGURA 3. Glomeruli normali, necroză tubulară, fibroză interstițială

pectul tipic de sindrom nefrotic impur (sindrom inflamator, hipoproteinemie 35,07 g/l, hipoalbuminemie, hipogammaglobulinemie, dislipidemie cu hipercolesterolemie 656 mg/dl și hipertrigliceridemie 474 mg/dl, proteinurie 3 g/l, hematurie 3+). S-au luat în discuție cauze secundare de sindrom nefrotic la adolescente, fiind evaluați Ag Hbs, Ac HVC, HIV, RPR – negativi. Intradermoreacția la tuberculină a fost negativă. AAN, celulele lupice, profilul ANA 9 și C3 – în limite normale au exclus o boală sistemică. Parametrii tiroidieni erau în limite normale la acel moment. În acel stadiu s-a optat pentru diagnosticul de Sindrom nefrotic primitiv impur, Boală Basedow, Exoftalmie formă medie. S-a inițiat terapie imunosupresivă în schema cortizonică clasică, dar lipsa de răspuns a impus inițierea schemei Mendoza. Pentru elucidarea morfologică s-a practicat biopsia renală percutană. Aceasta a evidențiat Imunofluorescență negativă, iar la parafină leziuni glomerulare minime, tubi renali contorți cu arii de degenerescență vacuolară, focare de necroză celulară alături de atrofi tubulară și fibroză interstițială. **Concluzia a fost de necroză tubulară toxică, cronică, activă.**

Concomitent s-a înregistrat declinul funcției renale (RFG după Schwartz – 52 ml/min/1,73 mp). S-a impus sistarea terapiei nefrotoxice cu antitiroidiene și tiroidectomie în urgență. Ulterior, după o săptămână de la intervenția chirurgicală, edemele s-au remis, dar funcția renală a continuat să se deprecieze. Menținea dislipidemie, proteinurie și hematurie, necesitând monitorizare.

Ambele cazuri ilustrează efectul toxic tubular renal al unor droguri utilizate în terapia pediatrică – antiinflamatorii nonsteroidiene (1), aminoglicozide (2), Vancomicină (3), substanțe de contrast, săruri de aur. Particularitatea constă în expresia clinico-biologică a necrozei tubulare acute ca sindrom nefrotic. În primul caz în care expunerea la toxic a fost de scurtă durată, evoluția a fost cu recuperare integrală a funcției renale, față de cel de-al doilea caz în care evoluția a fost spre fibroză interstițială deoarece toxicul a acționat mult mai mult timp. În literatură sunt citate numeroase cazuri de nefrită tubulo-interstițială toxică după terapia cu aminoglicozide (2,4). A fost raportat un singur caz (bărbat de 72 ani) cu nefrită interstițială după administrarea Carbimazolului (5), fiind cunoscută până în prezent doar legătura între propylthiouracil și afectarea renală.

CONCLUZII

Secunoașterolul nefrotoxic al aminoglicozidelor. Carbimazolul a fost incriminat doar în câteva cazuri de necroză tubulară. În foarte rare situații un trigger nefrotoxic determină aspect clinico-biologic de sindrom nefrotic. Suferința renală poate fi ameliorată sau nu prin înlăturarea medicamentului cauzal. Eșecul terapeutic s-a corelat cu durata agresiunii medicamentoase și evoluția unor comorbidități.