

USMF „Nicolae Testemițanu”

Depatramentul Pediatrie

GLOMERULONEFRITA ACUTĂ POSTSTREPTOCOCICĂ (G.NAP.S)

Curs studenți, teze.

Conferențiar universitar ,d.m., Angela Ciuntu

GLOMERULONEFRITA ACUTĂ POSTSTREPTOCOCICĂ (G.NAP.S)

G.N.A.P.S. reprezintă până la 95% dintre G.N.A.P.I și se definește

prin criterii:

- *clinica* prezența (în perioada de stare) a sindromului urinar, asociat sau nu cu cel edematos, hipertensiv și de retenție azotată;
- *etiologice*, apariție după infecția cu streptococ betahemolitic grup A;
- *patogen/ce*: boală a complexelor imune circulante (scăderea complementului seric, dovezi histologice ș.a.);
- *histopatologice*: glomerulită difuz-proliferativă, exsudativă, endocapilară și
- *evolutive*: evoluție autolimitată, către vindecare (deplină sau „cu defect”).

Etiologie și epidemiologie. G.NAP.S. este o complicație tardivă a infecției cu tulpini nefritogene de streptococ betahemolitic grup A (mai ales tulpinile A12, A4, A5, A25, în infecțiile respiratorii și A14, A49 în cele cutanate).

Poarta de intrare este, cel mai adesea, respiratorie (căile superioare: faringoamigdalite etc.) sau cutanate (piodermite).

Tabloul clinic

Vârsta predilectă: 6-12 ani (extrem de rară sub 3-4 ani), raport băieți/ fete: 2/1.

1. *Infecția streptococ/că premonitorie* (respiratorie sau cutanată) este prezentă în toate cazurile.

2. *Perioada de latență* (până la debutul G.N.A.P.S.) durează 8-14 zile (până la 21 de zile după infecțiile cutanate și 15-25 zile după scarlatină) și este, de obicei, asimptomatică sau marcată de acuze nespecifice, vagi: subfebrilitate, astenie, inapetență, fatigabilitate, epistaxis, artralгии ș.a.

3. *Debutul bolii esie* acut și se manifestă:

- fie **tipic**: manifestări urinare (hematurie, oligurie), însoțite adesea de edeme și, eventual, de febră;
- fie *mai puțin tipic*, cu predominanța (uneori brutală) a unuia dintre sindroamele majore ale bolii: insuficiență cardiacă (edem pulmonar acut), HTA brutală, cu manifestări neurologice („encefalopatie hipertensivă”) sau I.R.A.;
- debutul poate fi și complet **atipic**: febră (chiar debut pseudo-infecțios), cefalee, vărsături, anorexie, dureri abdominale (chiar pseudocolicative) sau în flancuri, stare de rău (letargie). De regulă, în zilele următoare, apar semnele urinare revelatoare.

Manifestările de debut pot avea o intensitate foarte variată, de la forme oligosimptomatice, minore, până la forme cu prognostic rezervat.

4. *Perioada de stare* este dominată de cele patru sindroame „cardinale”, prezente de obicei de la debutul bolii și care au o severitate foarte variată:

a. *Sindromul urinar*. — sine qua non pentru diagnostic:

- *hematurie* (*macroscopică* sau *microscopică*) nedureroasă („pecetea bolii”), comparată divers („spălătură de carne”, ceai concentrat, pepsi-cola, bere, cafea etc), niciodată cu cheaguri de sânge. Păstrată în vas, urina devine brun-negricioasă, cu un depozit cafeniu-roșcat;
- *oligurie* (sub 300 ml/m² s.c/zi).

Sindromul edematos(hidrop)gen sau retenție hidro-salină), prezent în majoritatea cazurilor, variabil ca intensitate, cu toate caracterele edemelor renale (albe, moi, pufoase, localizare în țesut subcutanat lax bogat), moderate sau discrete (excepțional-severe până la anasarcă), uneori oculte (cântărire zilnică obligatorie).

Sindromul hipertensiv (de supraîncărcare vasculară), prezent la 50-90% din cazuri, cu valori crescute atât sistolice, cât și diastolice (HTA „mixtă”), de obicei moderată (120-180/80-120 mmHg), poate fi și severă.

Sindromul de retenție azotată (a\ IRA) are expresie preponderent biochimică.

Simptomele nespecifice sunt frecvent prezente: febră, inapetență, stare de rău (chiar letargie), dureri abdominale sau lombare, vărsături, cefalee.

In investigații' paraclinice

1. Sindromul urinar.

hematurie (100% din cazuri) macroscopică (la peste 1/3 din copii) sau microscopică, de origine glomerulară (hematii cu aspect modificat, asociere cu cilindurie și proteinurie).

proteinurie constantă, 0,5-2 g/24 h ore (rareori mai mare), necorelată cu severitatea bolii, inițial neselectivă (de tip glomerular), devine selectivă către convalescență.

- *ci/incluziune frecventă*: hematiei (cea mai mare valoare diagnostică), granuloși și hialini (nesemnificativi);

- *leucociturie* frecventă (chiar cilindri leucocitari);

densitate urinară normală sau ușor crescută

2. Sindromul hipertensiv se asociază relativ rar cu modificarea fundului de ochi (examen obligatoriu în toate cazurile cu HTA sau cu simptome neurologice): edem papilar și stază în venele retiniene (N.B. hemoragiile și/sau exsudatele sugerează o G.N. cronică, acutizată).

3. Sindromul de retenție azotată. Crește azotul neproteic sanguin datorită reducerii filtrării glomerulare (dovadă: clearance-ul creatininei endogene scăzut, ca și fracția de filtrare), dar cu flux plasmatic renal normal (clearance al acidului paraaminohipuric și al insulinei cu valori normale).

Complementul seric (CS.) scade apreciabil: C.S. total și, mai ales, fracțiunea C3 (ocasional și C4), încă de la debut, practic în 100% din cazuri (rarisim rămâne normal) și se menține astfel pe toată durata activă a bolii.

hemograma (importantă în diagnosticul diferențial cu sindromul hemolitic-uremic): moderată anemie normocromă, ușoară leucocitoză cu neutrofilie (tranzitorie), serie trombocitară normală.

- *VSH* quasiconstant accelerată și reactanți de fază acută (probe inflamatorii nespecifice) de obicei pozitivi: fibrinogen, proteina C reactivă, electroforeza proteinelor plasmatic (cresc alfa-2 și mai puțin gammaglobulinele), cu valoare mai ales în urmărirea bolii (se normalizează la intrarea în convalescență).

- *ionograma serică* — hiponatriemie de diluție (în formele cu oligoanurie); în prezența IRA: cresc valorile serice ale fosforului anorganic (se poate asocia hipocalcemia), sulfatilor, magneziului și potasiului. La intrarea în convalescență, poliuria poate genera o accentuată hiponatriemie și hipokaliemie.
- ECG confirmă hiperpotasemia (unda P este turtită până la dispariție, PR alungit, complexe QRS lărgite și deformate, T înalt, ascuțit, simetric, ST deprimat, iar la peste 9-10 mEq/l, aritmii severe sau oprirea cordului), eventual suprasolicitarea VS sau semne de hipokaliemie.
- Radiografia toracică poate confirma congestia în circulația pulmonară, eventual moderată cardiomegalie, cu normalizare pe măsura reluării diurezei.
- *crioglobulinele* sunt adesea prezente în ser în fazele precare ale bolii.
- *factorii coagulării* confirmă coagularea intravasculară localizată (activitate plasmatică ades crescută la debut, prezența produșilor de degradare ai fibrinei în sânge și urină, scăderea F3).
- *natura imună* a bolii este susținută și de valorile scăzute ale properdinei serice, creșterea IgG (peste 1 600 mg/dl în peste 90% din cazuri), prezența C3Na F, a complexelor imune circulante ș.a. Peste 3/4 din cazuri au factor reumatoid prezent (titru până la 1/32).

Demonstrarea etiologiei streptococice a bolii Se realizează:

- fie prin demonstrarea **directă** a prezenței SIJH grup A în culturi faringiene sau cutanate (N.B.: culturile negative nu exclud diagnosticul și există și purtători sănătoși!),
- fie prin demonstrarea **indirectă** a infecției streptococice recente:
 - titrul ASLO crescut la peste 80% din cazuri (nu este proporțional cu gravitatea bolii și nu este element de prognostic), mai puțin în infecțiile cutanate;
 - alți markeri ai infecției streptococice: cel mai fidel test este titrul antidezoxiribonuclează B (DN-ază B), inclusiv în infecția cutanată. Se mai folosesc: antihialurpnidaza (AHD), antistreptokinaza (ASK), antistreptodornaza (ASD), antinicotinamid-adenin dinucleotidaza (NAD-ază) sau un complex de anticorpi steptozyme (acesta crește procentul pozitivității la peste 95% din cazuri).

Diagnosticul pozitiv se bazează pe asocierea sindromului urinar (indispensabil) cu 1-2 sau cu toate celelalte trei sindroame „cardinale” ale bolii, cu scăderea C.S., coroborate cu dovezile infecției streptococice recente. Evoluția autolimitată și vindecarea (care sunt regula) reprezintă dovezi ulterioare în sprijinul diagnosticului.

Diagnosticul diferențial.

- GNA infecțioase de altă etiologie;
- Alte GNA întâlnite în cursul unor afecțiuni de natură imună;
- GNC;
- GN rapid progresivă;

Unele simptome izolate ale sindromului nefritic acut.

Evoluție. G.N.A.P.S. parcurge, în peste 95% din cazuri, aceleași etape:

- infecția streptococică premonitorie;
- perioada de latență (7-21 zile);

- debut, de regulă, acut;
 - perioada de stare (faza acută), în medie de 7-14 zile, uneori mai mult (semnele se remit însă în totalitate în maximum două luni, doar modificările urinare pot persista chiar peste un an). De obicei, diureza se reia în 3-7 zile de la debut, apoi regresează edemele și **HTA**, dispărând congestia circulatorie (în primele 14 zile). Hematuria își păstrează aspectul microscopic 1-2 săptămâni de la debut.
 - Convalescența durează până la un an de debut.
 - Vindecarea se apreciază la un de la debut; în 90-95% cazuri aceasta este deplină, în 5-10% fiind “cu defect” (persistența unor sechele glomerulare minime, neevolutive: hematurie microscopică și/sau descrește proteinurie reziduală).

Prognosticul este excellent în toate cazurile care depășesc faza acută a bolii. Semne de rău augur sunt: persistența deteriorării funcției renale sau a anomaliilor urinare (peste 18-36 de luni), a hipocomplementemiei sau asocierea semnelor de sindrom nefrotic.

Tratamentul.

1. Masa 7 după Pevzner

Terapie antibacterială:

- Penicilinele semisintetice cu acid clavulonic:
 - Amoxicillin per os 30 mg/kg/24 ore 2-3 ori 2 săptămâni sau amoxicilini / acid clavulonic per os 20-40 mg/kg/24 ore de 3 ori – 2 săptămâni.
- Macrolide:
 - Macropen copiilor cu masa < 30 kg 20-40 mg/kg/24 ore în 3 prize, > 30 kg 400 mg în 3 prize.
- Cefalosporine generația II-IV:
 - Cefazolinum 50-100 mg/kg/24 ore în 2 prize i/m
 - Cefalexinum 25-50 mg/kg în 3 prize per os
 - Cefuroximum 50-100 mg/kg/24 ore i/m
 - Cefatoximum 70-100 mg/kg/24 ore în 2 prize i/m
 - Cefepinum 50 mg/kg/24 ore i/v în 2 prize până la 10 zile

La aprecierea sensibilității germenilor, antibioticul se va indica în funcție de antibiogramă. Dozele vor fi administrate conform vârstei.

Durata tratamentului antibacterian va constitui 4 – 6 săptămâni în funcție de caracterul focarului cronic infecțios sau în cazul tratamentului cu corticosteroizi.

- **Preparate antihistaminice:**
 - Diphenhydramine 5 mg/kg/24 ore per os sau i/m
 - Clemastine 1 mg 2 ori pe zi per os sau Clemastine 2 mg – 2,0 ml 1 dată pe zi, i/m 5-7 zile.
 - Chloropyramine (Suprastin)
- **Corecția hipoproteinemiei și hipoalbuminemiei:**
 - Soluție Albumini 10 – 20% 0,5-1,0 ml/kg; infuzie i/venoasă 30-60 pic/min (la sfârșitul infuziei i/venos jet soluție Furosemid 1% 1-2 mg/kg);
- **Diuretice:**
 - Furosemide 1-2 mg/kg/24 ore la necesitate 3-5 mg/kg/24 per os, parenteral; sau
 - Spironolactone (Verospiron) 1-3 mg/kg/24 (până la 10 mg/kg/ 2-3 ori pe zi per os); sau
 - Hydrochlorothiazide (Hypothiazid) 1mg/kg/24 per os.
- **Antihipertensive:**
 - **Inhibitori ai enzimei de conversie:**
 1. Enalapril – 0,15-0,5 mg/kg/24 ore, 1-2 prize;
 2. Captopril – 0,3-5,0 mg/kg/24 ore, 1-2 prize;

- **Blocatori ai canalelor de calciu:**
 1. Nifedipine 0,25-2,0 mg/kg/24 ore per os.
- **Preparate de caliu:**
 - Potassium aspartate and magnesium aspartate (Panangin)
 - Potassium chloride 4%
- Indicații pentru administrarea terapiei cu anticoagulante**
 1. hipoalbuminemia 20-15 g/l;
 2. hiperfibrinogenemia >5g/l;
 3. scăderea antitrombinei III.
- Heparinum se administrează în doze 100-250 UI/kg/24 ore i/venos sau subcutanat în 4 - 6 prize timp 24 ore cu o durată de 2 - 4 săptămâni sub controlul coagulogramei.
- Dipyridamolum se administrează în doză 3-5 mg/kg/24 ore.

Profilaxie

Depistarea precoce și tratarea corectă a faringoamigdalitelor streptococice (penicilină) redus peste 50% riscul complicațiilor renale. Membrilor familiei copilului li se vor face culturi pentru streptococ betahemolitic grupa A și dacă acestea sunt pozitive vor fi tratați adecvat. Dispanserizarea este obligatorie pentru copilul cu GNA poststreptococică. După externare copilul va fi supravegheat prin examene clinice și prin examen de urină lunar.

Sindromul nefrotic la copil

Este diagnosticat în prezența edemelor, proteinuriei masive ($>40 \text{ mg/m}^2/\text{h}$ sau raportul proteină/creatinină în urină $> 2,0 \text{ mg/mg}$), și hipoalbuminemie ($<2,5 \text{ mg/dl}$).

Clasificarea sindromului nefrotic (M.Ignatov, I.Veltișev, 2000)

Sindrom nefrotic congenital (cu mutații genice dovedite):

1. Tipul finlandez cu afecțiuni a membranei bazale glomerulare și microchistoză tubulară. Patologia este determinată de mutații a genei NPHS1 cu localizarea cromozomială 19 q 13.1.
Tipul familial cu mutația genei localizate 1q25-1q31.

Sindrom nefrotic primar:

1. Morfologia – schimbări minimale, glomeruloscleroza focal-segmentară. Clinic – glomerulonefrită forma nefrotică, hormonal sensibilă: dependentă sau rezistentă. Sindrom nefrotic cu atopie.

Morfologic – schimbări membrano-proliferative, mesangio-proliferative, fibroplastice.

Clinic – glomerulonefrita formă mixtă, frecvent hormonal rezistentă.

Sindrom nefrotic secundar:

1. În infecții intrauterine (toxoplasmoza, citomegalovirus, sifilis congenital).
2. În alte infecții (TBC, malaria, hepatita B, C, sifilis, SIDA).
3. În boli sistemice a țesutului conjunctiv, vasculite.
4. În disembrionogeneza structurală renală, inclusiv displazia hipoplastică.
5. În boli dismetabolice (deregări a metabolismului triptofanului, glicogenoze, diabet și altele).
6. În amiloidoză.
7. În tromboze a venelor renale.
8. În intoxicații sau hipersensibilizare medicamentoasă.
9. În boli și sindroame ereditare (sindrom Alport, sindrom Trenone, febra mediterană etc.).
10. În boli cromosomiale (sindrom Down, sindrom Orbeli)
În sindroame rare (sarcoidoza, drepanocitoza etc).

Clasificarea sindromului nefrotic (SN) cu schimbări minimale a glomerulonefritei primare în funcție de sensibilitate față de glucocorticoizi

(International study of Kidney Disease in children, 1981, Brodehl I., 1991).

- **Hormonosensibil** – (normalizarea analizei de urină în decursul a 4 săptămâni, mai rar 8

săptămâni după administrarea glucocorticoizilor și instalarea remisiei complete).

- **Hormonodependent** – (aparitia recidivei în timpul micșorării sau după 2 săptămâni de anulare a prednizolonului).
- **Hormonorezistent** – (lipsa normalizării analizelor urinei și instalării remisiei clinico-laboratorice după administrarea prednizolonului timp de 4-8 săptămâni).

Frecvent recidivant – 4 sau mai multe recidive în decurs de 1 an; sau 2 și mai multe recidive în 6 luni, în cazul respectării schemelor de tratament.

Clasificarea morfologică a SN în glomerulonefrită primară

(Intern study of Kidney Disease in children, 1978, Broyer M. et. Al 1998)

1. **Schimbări minimale în glomerule;**
2. **Glomeruloscleroză focală și segmentară;**
3. **GN mezangio – proliferativă;**
4. **GN endocapilară proliferativă difuză;**
5. **GN membrano – proliferativă tip I și II;**
6. **GN membranoasă;**
7. **GN proliferativă extracapilară difuză;**

GN neclasificată.

Semiologia sindromului nefrotic

Tabloul clinic

- ✓ **Edemul** este simptomul și semnul clinic obligatoriu (de la discrete edeme palpebrale la anasarcă); caracteristice clasice ale edemului renal de tip nefrotic: alb, moale, pufos, lasă ușor godeu.
- ✓ **Oliguria** apare în perioada de construire a edemului; densitatea urinară crește datorită proteinuriei;
- ✓ **Simptome și semne generale:** paloare, astenie, inapetență, cefalee, tulburări psihice, subfebrilitate, uneori discretă hepatosplenomegalie;
- ✓ **HTA** lipsește în SN pure;
- ✓ **Crizele nefrotice** sunt accese dureroase abdominale; survin cu ocazia puseelor edematoase; se însoțesc de vărsături, tulburări de tranzit intestinal, diaree, meteorism și constipație, febra și leucocitoză; dispar spontan după 24-48 ore;
- ✓ **Infecțiile** – etiologie frecvent bacteriană (pneumonii, peritonite, infecții urinare, septicemii); favorizate de carența de imunoglobuline;
- ✓ **Trombozele venoase** – localizări variabile, condiționate de agravarea bruscă a hipovolemiei și a hiperlipidemiei;
- ✓ **Semne de carență proteică** – apar în SN cu evoluție prelungită și proteinurie masivă; agravate de efectul catabolizant al corticoterapiei prelungite; pierdere ponderală deseori mascată de edeme; reducerea masei musculare; tulburări trofice cutanate, ale mucoaselor și fanerelor (piele uscată, subțiată, cheiloză, ragade labiale și comisurale, păr uscat, unghii friabile cu striuri albe longitudinale); tulburări de creștere la copil; demineralizare osoasă – osteoporoză, osteomalacie, fracturi osoase; pierderea anumitor proteine transportoare și tisulare; secundar – anemie feriprivă, tulburări nervoase, gușă cu sau fără hipotiroidie;
- ✓ **Xantoamele și xantelasma** sunt corelate cu hiperlipidemia și hipercolesterolemia.