

PATOGENIA ȘI TRATAMENTUL UREMIEI EXICOZICE

Olosz Egon

Exicoza este consecința unei pierderi masive de apă a organismului. Deshidratarea se efectuează la început în contul spațiului hidric interstițial ca parte mai mobilă a depozitului extracelular. Dacă această rezervă se epuizează, orice pierdere de fluid atrage după sine concentrarea plasmei și micșorarea cantității de sînge circulant. Hemoconcentrația ce survine pe această cale duce la creșterea presiunii coloidosmotice, iar micșorarea volumului de sînge la scăderea tensiunii arteriale. Firește, toate acestea micșorează tensiunea de filtrație existentă în glomerule. Sîngele îngroșat devine vîscos, ceea ce face ca circulația să fie mai lentă. Din cauza aceasta afluxul renal este mai scăzut, iar filtrația slăbește.

În caz de exicoză gravă cantitatea de sînge circulant poate să fie redusă la jumătate sau chiar la o treime, iar durata circulației să fie de șase ori mai mare (1,2). Datorită acestui fapt survine insuficiența circulatorie periferică, adică *șocul anhidremic* (3). Mai demult, insuficiența renală prin deshidratare a fost atribuită numai factorilor fizici simpli, amintiți mai sus (creșterea tensiunii coloidosmotice, scăderea tensiunii arteriale, intensificarea viscozității sîngelui). După concepția mo-

dernă, cea mai importantă verigă a patogeniei este această perturbare circulatorie în chip de șoc.

Șocul exicotic compromite activitatea rinichilor, datorita mai multor factori. Unul dintre aceștia este *anoxia organismului*. Circulația mai lentă a singelui nu poate asigura alimentarea cu oxigen: oferta nu satisface necesitățile țesuturilor. Singele stagnează în vasele capilare, iar țesuturile absorb cu aviditate puținul oxigen ajuns acolo, astfel încât conținutul de O_2 din singele venos scade în mare măsură, ceea ce înseamnă că se accentuează diferența de oxigen arterio-venos. Această așa numită „anoxie stagnantă” este una din caracteristicile cunoscute ale șocului. Din cercetările clinice efectuate rezultă că în exicotoză această anoxie stagnantă totdeauna poate fi pusă în evidență. (1, 4).

Potrivit observațiilor mai vechi, inspirarea unui amestec de gaze sărac în conținut de oxigen este însoțită de micșorarea diurezei animalului de experiență. În împrejurări similare diureza se micșorează și la om, eventual apare chiar anuria. Următoarea observație adevărește acest fapt:

M. V. bărbat de 35 de ani, a suferit cu încă o persoană o intoxicație cu monoxid de carbon. Cealaltă persoană moare. La internare, bolnavul e în stare de inconștiență. Pulsul și tensiunea arterială normale. Sub acțiunea oxigenului ce i se administrează, își recapătă conștiința, aproximativ după 12 ore de la descoperirea accidentului. Timp de 24 de ore e anuric.

Intrucât în exicotoză, după cum am văzut, anoxia poate fi pusă în evidență se ivește problema dacă nu cumva această anoxie are un rol în scăderea activității rinichilor. Numeroase observații clinice pot fi aduse în sprijinul acestei presupunerii. Așa de exemplu, observația care ne arată că chiar dacă dintr-o cauză sau alta concomitent cu exicotoză scade și necesitatea de oxigen a țesuturilor, ca bunăoară în decompoziția infantilă sau mixedem, filtrarea glomerulară nu se micșorează în ciuda faptului că circulația singelui devine mai lentă. Se știe de asemenea că infecțiile intercurrente, în deosebi bronhopneumonia, agravează insuficiența renală cauzată de exicotoză. Febra bolilor infecțioase sporește nevoia de oxigen a țesuturilor, și în același timp bronhopneumonia împiedică absorbția oxigenului prin micșorarea suprafeței respiratorii pe care o provoacă. Anoxia influențează funcția renală prin *spasmele arterelor renale*, produse pe cale nervoasă. Aceasta o adevărește seria de experiențe efectuate de *Gömöri și colaboratorii*: singele unui ciine exicotoz a fost perfuzat în capul unui ciine sănătos; circulația singelui în rinichi și excreția urinei la acesta din urmă s-au modificat în așa fel ca și când ar fi fost în adevăr suferind de exicotoză. Același lucru s-a constatat și în cazul în care în capul ciinelui s-a perfuzat pur și simplu un singe sarac în oxigen (5, 6).

Ținând seama de rezultatul examenelor de clearance slăbirea funcțiunii renale poate fi atribuită spasmei arterelor renale: coeficientul renal al debitului cardiac pe minut se micșorează, crește rezistența vasculară a arterelor renale. Aceeași situație se observă de altfel și în șocul hemoragic. În această privință, *Bălint și colaboratorii* au pus în lumină originea neurogenă a spasmei arterelor renale: au transplantat un rinichi în regiunea cervicală a unui ciine, apoi au provocat șoc prin exsanguinare. Rinichiul transplantat — adică denervat — a filtrat mai departe urina, în timp ce din rinichiul in situ, adică inervat, al animalului nu s-a putut obține urină nici prin cateterizare.

Spasmele arteriale și *ischemia renală* survenită sub acțiunea lor pot să influențeze în mod hotărâtor evoluția insuficienței renale exicotice. Dacă perturbarea ce intervine în deservirea cu singe e gravă și persistă timp mai îndelungat, parenchimul renal poate să prezinte leziuni serioase. În cazuri extreme pot să apară necroze în focare ale cortexului renal, ceea ce am observat și noi în legătură cu exicotoză dizenterică (8). Aceste necroze care pot fi descoperite și microscopic sînt însă rare. În schimb, e frecvent faptul că în epiteliul tubular apar modificări degenerative grave care trec chiar în necroză. Tabloul morfologic al leziunilor tubulare concorda cu ceea ce se observă de obicei după comprimarea temporară a arterei renale (9, 10).

Leziunea gravă a epitelului tubular poate să ducă la intensificarea redifuziunii pasive a ureei sau chiar la redifuziunea completă a filtratului glomerular, adică la anuria tubulară. Fenomenul este asemănător cu acela pe care l-a observat *Richards* la broaștele intoxicate cu mercur: în ciuda filtrării normale survine anuria, datorită faptului că filtratul se resorbe în întregime prin epitelul tubular necrozat. Astăzi cunoaștem noțiunea de așa numită azotemie tubulară, adică redifuzia pasivă a ureei care apare ca o consecință a leziunii epitelului (11, 12, 13, 14). Experiențele dovedesc că în exicoză, sau cel puțin într-o anumită fază a bolii, leziunea gravă a epitelului tubular are un rol important în apariția insuficienței renale (15).

Evident, în cazurile de exicoză mai gravă ischemia renală este atât de durabilă încât să poată provoca o leziune tubulară remarcabilă. În asemenea cazuri, tabloul morbid își pierde caracterul funcțional inițial. Clinic aceasta se manifestă atât prin aceea că oliguria — sau anuria — nu mai poate fi oprită prin restabilirea condițiilor de circulație, cât și prin aceea că densitatea urinei — care era crescută în faza funcțională a bolii — devine tot mai scăzută și se instalează astenuria. Cazul următor ilustrează această constatare:

P. A. femeie, 73 ani, se internează în clinică prezentînd exicoză în urma unei gastro enterite acute. După înlăturarea șocului anhidremic, anuria persistă timp de 48 de ore, în ciuda faptului că sub acțiunea transfuziilor, plasmei și infuziilor, tensiunea arterială s-a ridicat temporar peste normal. După aceasta în răstimp de 7 zile prezintă oligurie, iar în ziua a 8-a apare o diureză abundentă, pentru ca astenuria să persiste și după 20 de zile. După 6 luni rezultatul examenului de control arată o urină negativă, g. s. 1022 și tensiunea arterială normală.

De obicei în exicoză leziunile tubulare sînt reversibile. Dacă reușim să salvăm viața bolnavului, semnele de regenerare apar după 7—10 zile: pornește diureza, dar astenuria mai poate să dureze cîteva săptămîni sau chiar luni. Tocmai de aceea pornirea excreției renale nu înseamnă încă vindecare completă. A. r. se micșorează foarte lent și nu rareori apar tardive perturbări de echilibru electrolitic, deoarece epitelul tubular nu este încă în stare să asigure izoionia. Din cele de mai sus rezultă că evoluția exicozei poate fi divizată în trei faze.

1. *Faza funcțională.* O pierdere mai redusă de lichid care micșorează exclusiv spațiul hidric interstițial, fără să cauzeze tulburări în circulație nu e urmată de insuficiență renală. Dacă deshidratarea este mai intensă, apar hemoconcentrația, șocul anhidremic, anoxia de tip stagnant și spasmele arterelor renale. Toate acestea provoacă prin scăderea filtrării o insuficiență renală cu caracter funcțional. Este caracteristic pentru această fază că odată cu restabilirea condițiilor de circulație se sistează tulburările excreției renale și că funcțiunea tubulilor e normală iar greutatea specifică a urinei ridicată.

2. *Faza de anurie tubulară,* acest al doilea stadiu al tabloului morbid se poate observa numai în cazurile foarte grave de exicoză, în care spasmele arterelor renale ce persistă timp mai îndelungat provoacă leziuni profunde ale epitelului tubular. În această fază este caracteristic faptul că anuria — sau oliguria — nu cedează odată cu restabilirea circulației — și că se dezvoltă o astenurie.

3. *Faza pornirii diurezei.* Această fază se caracterizează prin astenurie persistentă, în ciuda diurezei normale, precum și prin eventuale tulburări tardive ale echilibrului electrolitic.

În sfîrșit, trebuie să amintim că în patogenia exicozei pe lângă deshidratare are un rol important pierderea de săruri și tulburările electrolitice consecutive. În exicoză, pierderea de săruri este un factor tot atât de important ca și deshidratarea. Pierderea de apă nu se poate realiza fără eliminare de săruri decît cel mult la animalele tinere (3). La o vîrstă tînă, tubii nu pot încă să se adapteze suficient la schimbările mediului intern. Aceasta este de altfel explicația faptului în deobște cunoscut că exicoza este frecventă, în primul rînd, în patologia sugarilor (16).

Importanța pierderii de săruri este subliniată și de vechea denumire de „uremie hipocloremică”. Mulți mai întrebunțează și astăzi această expresie, deși se știe că în

patogenia exicozei importanța decisivă nu revine pierderii de Cl, ci pierderii de Na. *Kerpel-Fronius* a elucidat definitiv această chestiune în studiile sale care au apărut acum 20 de ani: dacă la experiențele pe animale, hipocloremia se obține prin menținerea invariabilă a nivelului de Na, seric A. r. nu se ridică. Dimpotrivă, hiponatremia duce la azotemie, în ciuda valorilor normale ale Cl. seric. Explicația este că pierderea de Na este în mod obligatoriu urmată de deshidratare, care declanșează insuficiența renală. În boala lui Addison și în coma diabetică de asemenea pierderea intensă de Na este cauza exicozei.

Din punct de vedere al deshidratării factorul cel mai important este așa dar, fără îndoială, pierderea de Na. Tabloul clinic poate fi însă influențat în mare măsură de alți ioni pe care îi pierde bolnavul. Pierderea electrolică depinde de calea pe care s-a produs exicoza. Dacă pierderea de lichid e cauzată de vomități, atunci putem să presupunem o scădere a radicalilor acizi în deosebi a clorului. Prin aceasta, mediul intern deviază în direcție alcalină. Se știe că alcaloza împiedică disocierea ionilor de Ca seric, de aceea, în asemenea cazuri, observăm deseori tetanie. Ca exemplu amintim un caz al nostru:

Din cauza stării sale de inconștiență și a acceselor spasmodice, bolnava D. D., în vîrstă de 28 de ani, e internată în clinica neurologică la indicația medicului consultant. Prezintă fenomene de exicoză gravă. Remarcăm accese de tetanie. După informațiile date de membrii familiei, bolnava nu a urinat de câteva zile. Cateterizarea rămîne fără rezultat. Respirația are miros de amoniac. A. r. 97 mgr%. Clorul seric 293 mgr%. Calciul seric 7 mg%. Sub acțiunea transfuziilor și a perfuziei Ringer, pornește diureza iar bolnava își recapătă conștiința. Relatează că de două luni vomitează des. Înainte de internare cu trei zile a vomat cu sînge și a avut scaunul negru ca smoala. Rezultatul examenului radiologic arată o stenoză pilorică ulceroasă. După un an al de operație nu acuză nici o durere și s'a îngrășat 12 kg.

Dacă vomitățile sînt bogate în suc duodenal ca de ex. în ocluzie intestinală înaltă, în locul alcalozei se poate instala acidoză, deoarece bila, sucii pancreatic și sucii intestinal conțin în proporție covârșitoare radicali alcalini. Și în cazul deshidratării cauzată de enterocolită, bolnavul pierde mai cu seamă Na, K și HCO₃, fapt care determină formarea acidozei. În asemenea cazuri remarcăm respirația acidotică.

În anumite cazuri de exicoză, poate surveni hipokalemia. La identificarea ei, concludente sînt nu simptomele de laborator ci cele clinice. Astfel, în primul rînd, trebuie să știm în ce cazuri se poate produce hipokalemia și în al doilea rînd, ce simptome clinice cauzează ea. Hipokalemia poate fi cauzată mai cu seamă de enterocolitele grave și persistente, de exicozele care însoțesc coma diabetică și de deshidratațile ce survin în urma unor intervenții de lungă durată pe abdomen (18). La identificarea ei ne pot fi de folos simptomele EKG, în deosebi prelungirea fazei Q—T, precum și relaxarea tonusului muscular, diminuarea reflexelor, meteorismul.

Insuficiența cortexului suprarenal poate să ducă și ea la exicoză, deoarece celulele epiteliale ale tubilor nu sînt capabile în lipsa mineralo-corticoizilor să resoarbă Na, iar Na ce-l elimină e urmat de apă. În asemenea cazuri de obicei survine hipokalemia

Cunoașterea tulburărilor de echilibru electrolic sumar descrise are o mare importanță, deoarece scopul principal al tratamentului este să restabilească metabolismul apei și al electroliților.

Tratament

1 *În prima fază a exicozei, adică în faza funcțională*, cel mai importat lucru ce trebuie făcut este restabilirea circulației. Înlăturarea rapidă a șocului exicotic previne în același timp și lezarea rinichiului. Înainte de toate trebuie să completăm cantitatea singelui circulant. Aceasta se poate realiza pe de o parte cu infuzie sau transfuzie de plasmă, iar pe de altă parte cu soluții electrolice variabile, potrivit compo-

nenței lichidului pierdut. Dacă bolnavul s-a deshidratat mai cu seamă din cauza vomitărilor, în general e suficient serul fiziologic. Ph-ul acestuia este de 7, prin urmare exercită o acțiune chimică acidă în raport cu organismul suprimând alcaloza cauzată de vomitări. Dacă exicoza e cauzată de o stenoză intestinală înaltă, de fistulă biliară sau intestinală sau de diaree, atunci serul fiziologic nu e suficient, deoarece intensifică acidoză preexistentă. În asemenea condiții adăugăm serului fiziologic 1,4% NaHCO_3 , sau dacă starea bolnavului e de așa natură, îi dăm în fiecare ora pe cale bucală o linguriță de NaHCO_3 într-o jumătate de litru de apă, pină cind dispăre respirația acidotică. Unii dau i. v. timp de 10 minute 6 gr dintr-o soluție de 1,87% de citrat de Na sau de lactat de Na, dacă e nevoie, chiar de mai multe ori pe zi (19, 20)

După cum am amintit, în exicoza survenită după coma diabetică, enterite persistente sau intervenții pe abdomen, trebuie să conținem pe pierderea de K. De aceea în asemenea cazuri trebuie să dăm și K, mai cu seamă dacă hipokalemia prezintă și simptome clinice. Dat fiind pericolul hiperkalemiei terapeutice, e recomandabil, dacă se poate, ca administrarea K-ului să se facă pe cale bucală (zilnic $2 \times 1-2$ gr KCl). Dacă facem infuzie, doza zilnică nu trebuie administrată dintr-odată, ci sub formă de infuzie „goutte à goutte”, repartizată uniform în tot cursul zilei, (Amestec de ser fiziologic cu KCl 2% 80—250 mg/kg în 24 de ore). Chiar dacă uneori întrerupem infuzia, administrarea dozei zilnice în întregime să nu se facă într-un răstimp mai scurt de 6 ore (12, 21, 22).

În clipa în care a survenit anuria trebuie oprită imediat administrarea K-ului. Este interzis să se administreze K în exicoza cauzată de insuficiența cortico-suprarenală.

Una din sarcinile principale ale tratamentului în faza timpurie a bolii este aceea de a înlătura spasmele arterelor renale. Se știe că există antispasmodice vasculare puternice, ca dibenamina și tetraetilul de amoniu, care au redus mortalitatea în șocul hemoragic de la 90—100% la 10% (23). De aceea nu trebuie să ne mire faptul că administrăm substanțe vasodilatatoare în ciuda tensiunii arteriale foarte scăzute sau care eventual nici nu poate fi măsurată. În același scop, în clinica noastră obișnuim să administrăm i. v. novocaină 1%, sau să efectuăm infiltrații pararenale cu novocaină. În cazurile mai grave este indicată deconectarea farmacodinamică cu Largactil. Acesta are calitatea de a suspenda reflexele circulatorii, astfel încit suprimă spasmele vaselor renale. Principal hipotermia este mai avantajoasă deoarece micșorînd totodată și necesitatea de oxigen a țesuturilor, deci și a celulelor epitelului renal previne lezarea mai gravă a organelor. Dacă îmbolnăvirea căilor respiratorii agravează anoxia bolnavului de exicoză, se recomandă administrarea de oxigen. Dacă la anoxia tisulară a bolnavului contribuie și anemia, transfuzia de sînge este necesară. La aprecierea anemiei trebuie să luăm în considerare numărul sporit al globulelor roșii datorit tocmii hemoconcentrației. În caz de infecție este deosebit de important să înlăturăm febra (prin tratament antibiotic), deoarece ridicarea temperaturii corpului mărește necesitatea de oxigen a țesuturilor. Dacă reușim să combatem anoxia sau să suprimăm discordanța dintre necesitatea și aportul de oxigen, atunci rinichiul nu suferă leziuni nici chiar în ciuda deficienței funcționale persistente (24).

2. De la începutul bolii trebuie să acordăm o mare grijă micșorării metabolismului proteic. Aceasta este cu deosebire important în faza a doua a tabloului morbid, în faza de anurie. Problema este să asigurăm bolnavului necesarul de calorii printr-un regim alimentar fără proteine. Dacă nu izbutim să acoperim necesarul de calorii, atunci organismul folosește propriile sale proteine și în felul acesta crește proteoliza, ceea ce determină firește intensificarea uremiei. Trebuie să dăm cel puțin 2000 de calorii prin zaharuri și prin mici cantități de grăsimi ușor digerabile. Dacă alimentarea perorală este imposibilă, trebuie să introducem o sondă permanentă în duoden. Acest regim face ca secreția zilnică de carbamidă să fie de 4—5 gr (25). Parenteral putem să dăm ser glucozat 5%, sau și mai avantajos ser zaharat 10%. Presiunea osmotică a acestuia din urmă este identică cu aceea a serului glucozat, în schimb valoarea lui nutritivă

este de două ori mai mare (26). Prin alimentarea exclusiv intravenoasă nu reușim întotdeauna să satisfacem necesitățile deoarece în faza de anurie, introducerea nelimitată de lichide poate să cauzeze o insuficiență circulatorie, îndeosebi edem pulmonar.

E o regulă generală să nu dăm bolnavului cu anurie sau în stare gravă de oligurie, o cantitate mai mare de infuzie decât cantitatea de lichid pe care el o elimină zilnic prin respirație, transpirație, vomități, excreție ș.a.m.d. În general cantitatea este de 500—1000 cmc (20, 27, 28, 29). E interzis să se administreze infuzii dacă observăm stază pulmonară sau hepatică, sau dacă presiunea venoasă e ridicată. Din cele 19 cazuri mortale de uremie extrarenală, comunicate de Burnett cauza sucomberii aproape în jumătatea cazurilor a fost creșterea volumului plasmatic și edemul pulmonar ce au survenit în urma tratamentului aplicat (30).

Dacă anuria e persistentă și A. r. crește amenințător, trebuie să încercăm eliminarea extrarenală a produselor finale ale metabolismului proteic (spălături peritoneale, rinichi artificial exsanguino-transfuzie).

Scopul tratamentului, în faza de anurie, este să câștigăm timp. Dacă reușim să ținem în viață bolnavul pînă cînd apar semnele regenerării epiteliului tubular, a declanșarea diurezei, șansele de vindecare cresc prin aplicarea tratamentului în continuare.

3. Așa după cum am amintit, apariția fazei diuretice, nu înseamnă înlăturarea pericolului. Epiteliul tubular nu este însă complet restabilit și din această cauză pot apare așa numitele tulburări electrolitice tardive. Este extrem de important ca în convalescență să satisfacem din abundență necesitatea de apă și sare a bolnavului. Dacă avem posibilitatea e bine să controlăm valoarea hematocritului sanguin (pericolul de hidremie sau de hemoconcentrație) precum și Na, Cl și Ca-lui seric, să observăm eventuale simptome de hipo sau hiperkalemie precum și posibilitatea survenirii acidozei sau alcalozei. Să fim mereu pregătiți pentru a interveni atîta timp cît nu a dispărut astenuria. Necesitatea acestor precauții este pusă în lumină de faptul că după anumite date statistice, 15% din bolnavii de uremie extrarenală mor după ce s-a declanșat diureza (31).

Primită la redacție: la 26 iulie 1956.

Bibliografie

1. Kerpel-Fronius Ö. și colab.: Acta Medica Ac. Sc. Hung. V. 1—2, 1954; 2. Hungerland H. și colab.: Deutsch. Med. Wschr. 1955, 38; 3. Kerpel-Fronius Ö.: Orvosok Lapja, 1947, 43; 4. Kerpel-Fronius Ö.: M. T. Ak. Közl. III, 3, 1952; 5. Gömöri P. și colab.: O. H. 1954, 9; 6. Gömöri P. și colab.: M. Belorv. Arch. 1954, 5; 7. Bálint P. și colab.: Acta Phys. Ac. Sc. Hung. 1954, VI, 1, 69—79; 8. Róna L. și Olosz E.: Orvosi Szemle (Revista Medicală) 1955, 3; 9. Bálint P. și colab.: Acta Phys. Ac. Sc. Hung. 1954, VI, 1, 57—67; 10. Gömöri P. și Romhány Gy.: M. Belorv. Arch. 1952, 3; 11. Bálint P. și colab.: O. H. 1949, 7; 12. Bálint P. și colab.: O. H. 1948, 28; 13. Bálint P. și colab.: O. H. 1948, 28; 14. Földi și colab. cit. Rusznyák I.: O. H. 1948, 21; 15. Gömöri P. și colab.: O. H. 1948, 21; 16. Chaptal J. și colab.: Sem. Hop. Paris, 1955, 42—43/5, 2460—2467; 17. Kerpel-Fronius Ö. cit. Bell E. T.: Renal Diseases Philadelphia, 1950; 18. Mihai C. și Filipescu Z.: Metabolismul normal și patologic al apei, sării și potasiului. E. M. București, 1955; 19. Bywaters E. G. L.: Br. Med. Bull. 1945, 3, 4—5; 20. Burwel E. L. și colab.: Ref. Year. Book of gen. med. 1948; 21. Snyder C. H.: J.A.M.A. 1955; 22. Chaptal și colab.: Sem. Hop. Paris, 1955, 42—43/5, 2486—2494; 23. Gömöri P. și Kállay K.: O. H. 1954, 48; 24. Maclean J. T. ref.: Excerpta Surgery 1955, 3711; 25. Berceanu St.: Viața Medicală, 1955 11; 27. Van Slyken ref.: Excerpta Int. Med. 1955, 2630; 28. Hendricks E. D. și Geeve L. F. ref.: Excerpta Int. Med. 1955, 452; 29. Catlow C. E. ref.: J.A.M.A. 1955, 159, 2; 30. Burnett Ch. H. ref.: Year Book of gen. med. 1948; 31. Derot M. și colab.: Excerpta Int. Med. 1955, 2630.