

## GLOMERULONEFROZA COPILULUI

Puskás György

Boala aceasta a fost numită pînă în ultimul timp, nefroză. Cercetările recente au clarificat însă că nu alterațiunile tubuliilor renale — considerate primare — reprezintă esența maladiei. Pe baza datelor din ce în ce mai noi corespunzător concepției autorilor, boala aceasta poartă astăzi diferite denumiri. Müller în anul 1905, Volhard și Fahr în anul 1914, descriu boala aceasta sub numele de nefroză. În nomenclatura bolii găsim astăzi următoarele denumiri: nefroză genuină, nefroză lipidică, nefrozo-nefrită, pseudonefroză, sindrom nefrotic, glomerulită membranoasă și glomerulo-nefroză.

Volhard și Fahr înțeleg prin nefroză boala care este caracterizată prin degenerescența primară a epitelului tubular. Munk este primul care numește boala aceasta nefroză lipidică, datorită faptului că a pus în evidență degenerescența lipidică și hialină a epitelului tubular. Volhard descrie observațiile sale personale atunci cînd în glomerulonefrită, de altfel tipică, găsește semne caracteristice pentru nefroză și invers cînd după un început nefrotic, boala evoluează mai tirziu sub aspectul unei nefrite. În perioada aceasta introduce Volhard denumirea de nefrozo-nefrită. Începînd din anul 1930 un număr din ce în ce mai mare de autori presupun că alterația esențială în această boală este cea glomerulară, între primii fiind Gowaerts și Cordier. Concepția aceasta este sprijinită mai tirziu în mod hotărît de Lambert și în anul 1935 este acceptată de însuși Volhard. Posibilitățile de cercetare de atunci au împiedicat deocamdată confirmarea morfo-histologică a acestei concepții. Totuși rezultatele unor cercetări oferă posibilitate de noi concluzii. Atenția cercetătorilor se îndreaptă din ce în ce mai mult spre membrana bazală a glomerulilor. Se începește numărul datelor care confirmă că alterația primară în nefroză este cea glomerulară și astfel boala aceasta nu este o boală tubulară — eventual în mod secundar — ci în primul rînd e o maladie glomerulară. Redenrath și Zollinger sînt de părere că albuminuria masivă în glomerulonefroză este de origine glomerulară. Cu ceva mai tirziu Zollinger și Bell pun în evidență îngroșarea membranei bazale, afirmînd că aceasta ar fi cauza albuminuriei masive. Drept urmare a acestora, punctul de vedere primordial că nefroza ar fi o boală primară a tubuliilor renale cade de la sine.

Cercetările mai noi ale autorilor Allen și Jones au ajutorul mijloacelor tehnice moderne, au dovedit că alterațiile morfoloșice sînt localizate în mezenchimiul membranei bazale; tot ei au stabilit că este vorba de un proces de depolimerizare a substanței colagene, deschizînd prin aceste constatări, noi perspective în clarificarea patomecanismului maladiei.

Să vedem în mod succint ce rezultate a obținut medicina experimentală în capitolul bolilor renale. Heymann este primul care ne atrage atenția, că în anumite condiții nefrita experimentală Massugi, poate să treacă în nefroză. Aceste constatări au fost confirmate mai tirziu și de către Lippmann, Ehrlich, Kuchmeister. Cu ocazia experimentelor similare Mac Lean și Jimenez au observat că în urma administrării de gaură gaură sau ser heterogen, la iepuri s-a produs îngroșarea membranei bazale. Heymann descrie în anul 1951 la șobolani o stare cu nefropatie cronică, pe care o numește nefroză lipidică. La iepuri această stare este provocată de administrarea serului heterogen. La animalele de experiență observă albuminurie masivă și edem, fără hematurie. O parte a animalelor de experiență mor cu fenomene de insuficiență renală, pe cînd la altele se observă perioade cu edem, urmate de perioade fără edeme și în sfîrșit a treia grupă a animalelor de experiență, în medie 30%, se vindecă spontan într-un timp de 3—8 luni. Cu ocazia examinărilor

histologice *Heymann* observa îngroșarea membranei bazale, cîteodată proliferarea endoteliului capilar, iar rar un proces cu caracter proliferativ fibrotic în gomeruli. Într-o serie de experiențe *Weinreb* și *Marvin* au observat că serul nefrotoxic produce alterații cu caracter nefrotic numai la animale tinere de experiență, pe cînd la animalele mature s-a observat o glomerulonefrită cu hipertensiune și edem.

Cercetările au stabilit și faptul că nefroza experimentală se bazează pe un mecanism de auto-sensibilizare ca și gomerulonefrita experimentală. Autoanticorpii joacă un rol primordial în geneza proceselor histologice specifice. *Krakover* și *Greenspan* au arătat că antigenii nu reprezintă adevărată substanța tisulară a membranelor bazale. Pentru confirmarea reacției antigen-anticorp, pedeează examinările lui *Lange* care a observat scăderea titrului complementului în nefroza lipidică. Din rezultatele experimentale se poate trage oarecăm concluzia că nefroza și glomerulonefrita acută sînt forme de apariții diferite ale aceleiași boli. Păreră autorilor *Kuchmeister* și *Murquand* este că răspunsul organismului la noxe de același gen depinde de procentajul concentrației albuminelor plasmatiche. Cu cît concentrația este mai scăzută, cu atît cresc posibilitățile pentru formarea tabloului nefrotic, de aceea acest tablou este mai frecvent la animalele de experiență tinere, precum și la copiii. Sînt de părerea că o concentrație mai scăzută de albumină are o importanță parțială în procesul complex de reactivitate a organismului. Mai mulți factori decid răspunsul organismului tînăr la diferite noxe. Examinările experimentale au mai constatat că procesul nefrotic este reversibil pînă la momentul cînd alterațiile se mărginesc doar asupra membranei bazale. Reversibilitatea scade în mare măsură cînd și endoteliul capilar glomerular este atins, în acest caz procesul tinde spre o insuficiență renală. De altfel aceasta o observăm și clinic. Adesea la tabloul pur nefrotic se ataează în mod treptat și scăderea capacității de filtrare glomerulară și prin aceasta scade, respectiv înțețează reversibilitatea procesului.

După cum am arătat în antecedente, experiențele ultime descoperă din ce în ce mai multe date referitoare la alterațiile membranei bazale și ale țesutului mesenchimatos. O serie de constatari tind a confirma că nefroza se clasează în grupul maladiilor co-agene, adică este o boală co-agenă. Aceasta problemă este importantă a fi cunoscută deoarece succesele obținute cu tratamentul hormonal se datoresc chiar posibilității de influențare a substanței co-agene. *Klemperer* în anul 1942 stabilește noțiunea bolii co-agene cu toate că *Klinge* este primul care recunoaște rolul țesutului conjunctiv drept substrat morfologic al unor maladii. De atunci mai multe maladii au fost clasate în grupa bolilor co-agene, cu toate că unele dintre ele nu pot fi clasate în această grupă. Nu intenționez să discut mai pe larg și în amănunte această problemă aparte, dar trebuie clarificate unele noțiuni de bază.

Multă vreme s-a știut că țesutul conjunctiv joacă un rol doar în formarea scheletului, leagă anumite organe, respective elementele acestora. *Hoebé* și *Schade* susțin că țesutul conjunctiv dispune și de o funcție fizico-chimică și că unele noxe patologice pot influența și tubulura această funcțiune. Aceasta poate fi dovedit prin metode chimice și histologice. Astăzi este un fapt cunoscut că structura țesutului conjunctiv nu este așa de simplă, deoarece se compune parțial din elemente celulare sau elemente fibroase, care se găsesc într-o substanță de bază, mucoidă. Această substanță de bază este formată de mucopolizaharide, în care se găsesc între altele fibrele co-agene. Cei doi componenți de bază ai substanței sînt acidul hialuronic, și acidul condroitinic, care joacă un rol important în geneza bolilor colagene. Esența bolii co-agene este alterația fibrelor colagene, totuși procesul este foarte complex, diferite noxe declanșînd un proces de dezintegrare în fibrele co-agene. Acestea devin asemănătoare fibrinei și de aceea procesul histologic specific al bolii colagene este denumit degenerescența fibrinoidă. În afara de acest proces în bolile co-agene se observă și un proces inflamator cu proliferare și infiltrație. Se dezintegrează și materia de bază. Aceasta în schimb are consecințe grave schimbîndu-și importanța în funcție de brieră. Atrărea substanței de bază este rezultatul procesului de depolimerizare. Mucopolizaharidele se depolimerizează sub acțiunea enzimatică, respectiv hormonală.

Procesul de depolimerizare poate fi declanșat de infecții, noxe toxice și procese alergice. În depolimerizare primul loc îl ocupă enzimele de depolimerizare: hialuronidaza, colagenază și elastaza. Se pare că în formarea acestor enzime locul principal îl joacă procesele alergice. Rich consideră că în declanșarea bolii colagene, rolul primordial revine reacției de antigen anticorp. Benkő vorbește în cazul bolilor colagene de un proces autoagresiv.

În cazul bolilor renale și în speța în legătură cu nefroza, astăzi se acceptă faptul că este o boală a colagenului. În urma infecției ia naștere un proces imunoalergic, se schimbă structura membranei bazale nu numai în capilarele glomerulare și în epitelul capsulei lui Bowman. În urma depolimerizării substanței de bază iau naștere hialina, amiozoidul și fibrinogenul care dispun de proprietăți noi alit chimice cit și de colorație histologică. În urma procesului de depolimerizare crește permeabilitatea, deoarece printr-o îngrășare parțială se lărgesc porii, crește și permeabilitatea capilară generată. Ambilor factori le revine un rol important în patomecanismul nefrozei. La această se atacează adesea și alterația endoteliului capilarilor, precum și a epitelului capsulei lui Bowman. Se produce un proces proliferativ, mai târziu un proces inflamator conjunctiv, care tinde spre scleroză. Aceasta din urmă produce caracterul dublu al procesului nefrotic, adică declanșarea tabloului insuficienței renale nefritice. La început tubulii sînt cruțați de orice alterație. Alterațiile epitelului tubular sînt secundare, fiind produse în esență de o infiltrație lipidă. Procesul degenerativ grăos, rămîne timp îndelungat reversibil.

Etiologia nefrozei glomerulare nu este clarificată. Ultimele observații confirmă că rolul primordial îl joacă infecțiile. Este însă sigur faptul, observat și de noi, că infecțiile intercurrente predispun la progredierea procesului spre o insuficiență renală. Infecțiile bacteriene își exercită efectul printr-un mecanism de aergizare.

Simptomele dominante ale glomerulonefrozei sînt următoarele: albuminuria masivă, edeme generalizate, hipoproteinemie, hipercolesterolemie. Lipsesc hematuria și hipertonia. Fac excepția așa-zisele forme mixte, respectiv progrediente, unde într-un stadiu mai înaintat al bolii apare și hipertonia și treptat se declanșează insuficiența renală.

**Albuminuria.** După cum am mai amintit, albuminuria este excesivă, boala pierde zilnic cantități importante de albumine, variind între 5—20 chiar pînă la 30 g. Valoarea Esbach a urinei este ridicată. Mult timp s-a discutat despre prevenirea cantității așa de importante de albumina. Mulți au pledat pentru aceea că în organism se declanșează producerea de albumine patologice, care acționează asupra membranei bazale a glomerulilor, schimbînd cu timpul permeabilitatea acestora. Astfel ajunge albumina în urină. După părerea acestor autori la început există o stare de disproteinemie urmată apoi de albuminurie. Examinările minuțioase au clarificat însă că albuminuria precedea disproteinemia, respectiv hipoproteinemia. În urma mai multor observații pare să cadă teoria după care glomerulonefroza ar fi o boală de metabolism. Cercetările chimice moderne au dovedit că cantitatea de albumină dizolvată din plasmă se regăsește în urină. Albuminele din urina sînt identice cu cele din plasmă, dacă nu sînt albumine patologice.

Prin membrana bazală cu permeabilitate schimbată se filtrează în primul rînd albuminele cu molecule mai mici, în măsură mult mai redusă globulinele cu molecule mai mari. Dintre albuminele în cantitate mai însemnată, trecute prin filtrul glomerular, numai o parte minimă se resoarbe în tubuli, cea mai mare cantitate se elimină prin urină. Albuminuria pronunțată este urmată de o scădere a concentrației albuminice sanguine. Nivelul fiziologic de 7—8% proteine, scade la 3—4%, iar concentrația de albumină la 1—2%. La scăderea concentrației proteinelor mai contribuie faptul, că este crescută și permeabilitatea capilarelor și astfel proteinele trec și în spațiul interstițial. Starea disproteinemică a putut fi clarificată cu ajutorul examinărilor electroforetice. Curba electroforetică arată o scădere a concentrației de albumină și a gammaglobulinei, creșterea betaglobulinei și a alfa<sub>2</sub>-globulinei în timp ce globulina alfa<sub>1</sub> se menține la un nivel aproape normal. Consecința acesteia este și schimbarea raportului de albuminoglobuline a cărui valoare normală de 1,6—1,8 și

care scade la 0.80—0.60. În u'timul timp se mai apreciază proporția afla<sub>2</sub>-beta-globulina/albumină, care în mod normal este sub 0.50, pe cînd în glomerulonefroză se ridică și deasupra valorii de 1.50.

Este crescut nivelul lipidelor din sînge. Nivelul total al lipidelor crește de la 0.60—0.80% la 15—30 chiar 60%. Deosebit de ridicată este concentrația colesterolului din sînge, care se ridică la mai multe sute de miligrame, am observat și noi un caz cu 1000 mg%. Datorită concentrației mare de lipide sanguine, se produce o lipidurie și în urină apar cristale birefringente caracteristice. *London* și *Kagan* au constatat că timpul de circulație al colesterolului radioactiv este de 25 zile în glomerulonefroză, față de 8 zile la sănătoși.

**Edemul.** Apariția edemului glomerulonefrotic coincide strîns cu starea disproteinică, respectiv hipoproteinemică. Este turburată procesul schimbului apei intravasculară și interstițială. Este cunoscută legea lui *Starling*, după care schimbul între cele două spații de lichide e determinat de doi factori, primul fiind presiunea hidrostatică din capilare, iar celălalt presiunea osmotică a proteinelor plasmatiche. Presiunea hidrostatică tinde să elimine lichidul din spațiul intravascular, iar presiunea oncotică a proteinelor tinde în schimb a reține aceste lichide. Diferența între cele două presiuni decide în ce sens se va produce curentul, înspre capilare sau din capilare. În mod fiziologic în partea arterială a capilarelor, în urma presiunii hidrostatice mai crescute se produce trecerea de apă în spațiul interstițial, pe cînd în partea venoasă a capilarelor, unde presiunea oncotică a proteinelor este mai ridicată se produce o resorbție de apă. În glomerulonefroză există o stare de hipoproteinemie urmată de hiponchie, care este cu atît mai pronunțată cu cît se elimină prin filtrul glomerular albumine cu o presiune oncotică mai mare. În privința scăderii concentrației de proteine nu este neglijabilă nici cantitatea de proteine trecută din capilare în interstițiu. În producerea edemului după *Volhard* și *Fahr* un rol important îl joacă resorbția tubulară crescută de apă și de natriu. *Fischer* și *Dienst* atribuie și acidozei tisulare un rol important în producerea edemelor. După *Földi*, *Vágó* și *Szabó* preponderența hialuronidazei joacă la fel un rol important în repartitia anormală a apei. După părerea lui *Fanconi* alterarea structurii a substanțelor colagene este acel factor care joacă un rol important în retenția apei.

**Azotemia.** În glomerulonefroza pură concentrația azotului rezidual este totdeauna normală. În cazul însă cînd în urma proceselor proliferative și fibrotice ale endoteliului capilar, suprafața de filtrare scade, nivelul azotului rezidual din sînge crește. O concentrație de peste 50 mg% ne obligă de a fi prevăzători. Scăderea suprafeței de filtrare o putem controla mai ales prin examinările clearensului. Dintre schimbările chimice ale plămîni sanguine, mai trebuie amintite hipocalcemia temporară, hipokalemia și o acidoză nu prea pronunțată.

Din punct de vedere clinic deosebim două tablouri ale bolii. Mai des apar forma tipică glomerulonefrotică descrisă anterior. În acest tablou, alterațiile histologice sînt reversibile, de aceea survin dese vindecări spontane. Cunoaștem însă un număr mult mai mare de vindecări de la introducerea tratamentului hormonal.

O formă mai rară, dar în același timp mai gravă este cea mixtă, la care pe lângă alterațiile membranei baza'e există și un proces endotelial proliferativ fibrosclerotic. Acesta din urmă micșorează suprafața de filtrare glomerulară producîndu-se la început o azotemie moderată, iar mai tîrziu o stare uremică, adică o insuficiență renală totală. Progredierea procesului spre această formă se caracterizează prin scăderea treptată a albuminuriei, prin creșterea progresivă a tensiunii arteriale și prin apariția tot mai frecventă a hematuriei microscopice, apoi macroscopice. Această formă progrediază lent și spre deosebire de forma tipică nu este reversibilă, iar tratamentul hormonal nu dă rezultate.

Glomerulonefroza pură, precum și forma mixtă durează de obicei mai mulți ani, producînd temporar perioade asimptomatice mai scurte sau mai lungi. Se produc remisii cu înăsa impreună că boala s-a vindecat. Recăderile sînt produse de obicei de infecții, cunoscute sau necunoscute. Adesea observăm recidive cu ocazia rinofaringitelor, amigdalitelor și catarurilor cailor respiratorii superioare. Mulți autori

sint de părere că glomerulonefroza tipică la început este transformată în formă mixtă, adică ireversibilă, tocmai datorită acestor infecții intercurrente.

Prognosticul bolii este grav. După statistica lui *Marie, Seringe, Fanconi, Kousmin* și alții, numai circa 30% dintre bolnavi se vindecă. Și părerea noastră a fost aceeași până la introducerea tratamentului hormonal. De la introducerea acestuia însă sintem convinși că prognosticul bolii s-a îmbunătățit mult și aceasta se datorește și luptei eficace contra infecțiilor prin antibiotice.

În tratamentul bolii, până la introducerea tratamentului hormonal putem afirma că nu am obținut rezultate, numai acele cazuri s-au vindecat unde după un timp mai scurt sau mai lung a pornit în mod spontan regresivitatea procesului. Înaintea tratamentului hormonal terapia s-a condus pe baza principiilor generale referitoare la bolile renale. S-a introdus un regim sărac în sare și lichide, și s-a administrat din belșug proteine. Temporar s-a încercat scăderea edemelor prin administrarea diferitelor diuretice. Unii autori luind în considerare hiperlipidemia, au recomandat reducerea grăsimilor.

Mult timp am fost convinși că vindecarea unor bolnavi se datorește aplicării unui regim strict și a repausului îndelungat la pat. Acum putem constata că rezultatele aparente au survenit numai la cazurile care și altminteri s-ar fi vindecat în mod spontan. În ultimii ani am avut mulți bolnavi cu glomerulonefroză, dintre care aproximativ 1/4 îi putem considera vindecați, o parte se află și în prezent sub observația noastră fiind în remisie, sau eventual s-au vindecat deja, acest fapt clarificându-se doar în anii următori. Am avut și bolnavi și glomerulonefroză mixtă, am înregistrat cazuri care au decedat în uremie fiind și cazuri care tind spre aceasta.

Am recurs cu încredere la tratamentul hormonal. De mai mulți ani aplicăm acest tratament și rezultatele sint mai bune ca înainte, deși ne-am așteptat la mai mult. Tratamentul hormonal a fost executat cu ACTH și cortizon. Se pune întrebarea, cînd și la ce cazuri se aplică acest tratament. Cele mai bune rezultate le-am obținut în cazurile de glomerulonefroză pură, mai ales atunci cînd tratamentul s-a aplicat în stadiul incipient al bolii. În cazurile de glomerulonefroză mixtă, tratamentul nu a dat rezultate, ci din contră a agravat situația, prin ridicarea lentă a tensiunii arteriale. Deci înaintea aplicării tratamentului hormonal, bolnavul trebuie examinat cu foarte mare atenție și numai după ce am stabilit cu certitudine forma glomerulonefroi se recomandă aplicarea tratamentului hormonal.

ACTH și cortizonul au un efect asupra alterațiilor substanței colagene și nu asupra cauzelor decașatoare. Prin efectul lor asupra țesutului conjunctiv, scad reacția fibroblastică și procesul degenerativ fibrinoid. Prin aplicarea lor scad procesele infiltrative și productive, precum și permeabilitatea capilară. La fel ACTH și cortizonul scad efectul hialuronidazei, collagenazei și elastazei și astfel: și procesul de depolimerizare al substanței fundamentale. Prin efectul anti-ergic scade respectiv încetează și formarea anticorpilor.

*Lange* a fost primul care a aplicat tratamentul hormonal în glomerulonefroză. După el, în special autorii francezi, printre care în primul rînd *Debré* comunică rezultatele acestui tratament pe un număr mai mare de bolnavi.

Astăzi descriem două faze ale acestui tratament. Prima fază este așa-zisă cură de atac în scopul pornirii cît mai precoce a remisiei. Primul semn este creșterea diurezei cu toate că autorii atrag atenția, fapt observat de altfel și de noi, că în unele cazuri numai după un tratament de mai multe zile, sau chiar după terminarea curei de atac, pornește diureza. În general după cîteva zile scade albuminuria și edemele. Faza a doua a tratamentului este formată de așa-zisa cură de întreținere, cu scopul stabilirii rezultatelor atinse și de a duce mai departe îmbunătățirea, adică de a ajunge la vindecare. Cura de întreținere aplicată cu succes pe lângă efectele amintite mai sus duce la îmbunătățirea și chiar la încetarea hipo- și disproteinemiei, precum și a hipercolesterinemiei.

Schema de tratament a lui *Debré* este următoarea: Cura de atac ține 10 zile, în care timp bolnavul primește zilnic 100 mg ACTH sau 150—300 mg cortizon,

repartizat în două-patru doze. După cura de atac la o pauză de 4—7 zile se începe cura de întreținere. În timpul acesteia se administrează săptămânal numai timp de 3—4 zile hormonul ales. Apoi se ține un număr egal zile de pauză. Doza zilnică a hormonului este egală cu cea din cura de atac. În general executăm 8—10 cure intermitente, câteodată însă din cauza ameliorării insuficiente este necesară aplicarea a 30—40 de asemenea tratamente.

În timpul tratamentului hormonal administrăm și antibiotice, zilnic 200—400.000 U. penicilină. Regimul este sărac în sare și pentru prevenirea stării de hipokalemie pe timpul administrării hormonului se recomandă a se administra zilnic 0,50—1,50 g calciu corat, iar pentru prevenirea hipocalcemiei 5—10 g calciu.

Tratamentul trebuie continuat pînă cînd urina devine negativă pentru albumină. Experiența noastră arată că numai tratamentul intermitent îndelungat dă rezultate și numai astfel putem evita recidivele și obține o vindecare completă. Din păcate cu ocazia aplicării tratamentului hormonal prelungit am observat adesea diferite simptome ale hiper-corticismului, care ne-au constrîns să încetăm temporar administrarea ACTH-ului. Accidente alergice am observat foarte rar.

Credem că munca experimentală a clarificat în sfîrșit histopatologia maladiei — numită nefroză de către *Volhard* — și aproape întregul ei patomecanism, iar prin introducerea tratamentului hormonal s-a îmbunătățit mult prognosticul glomerulonefrozei vindecînd azi mai mulți bolnavi, decît cu cîțiva ani înainte.

*Sosit la redacție: la 3 mai 1958.*

*Bibliografia la autor.*

