Gabriel Mircescu
Gener Ismail
Cristina Căpușă
Iuliana Andreiana
Andreea Andronesi
Gabriela Lupușoru

NEFRO ONCOLOGIE

Copertă /
Anna-Mariá ORBÁN

Figuri și ilustrații /
Gabriel MIRCESCU

DTP/
Mihăiță STROE

Puteți achiziționa cărțile Editurii Medicale

- on line la www.ed-medicala.ro
- comercial@ed-medicala.ro
- librărie (Bd. Emanuel Pake-Protopopescu 90)
  tel.:0212525187
- depozit (Str. Episcop Radu 15A)
  tel.:0212525188

Anul apariției: 2026
Ediție digitală (pdf)
ISBN 978-973-39-1017-6

Copyright © Editura Medicală

Această carte în format digital (eBook) este protejată prin copyright şi este destinată exclusiv utilizării ei în scop privat pe dispozitivul de citire pe care a fost descărcată. Orice altă utilizare, incluzând împrumutul sau schimbul, reproducerea integrală sau parţială, multiplicarea, închirierea, punerea la dispoziţia publică, inclusiv prin internet sau prin reţele de calculatoare, stocarea permanentă sau temporară pe dispozitive sau sisteme cu posibilitatea recuperării informaţiei, altele decât cele pe care a fost descărcată, revânzarea sau comercializarea sub orice formă, precum şi alte fapte similare săvârşite fără permisiunea scrisă a deţinătorului copyright-ului reprezintă o încălcare a legislaţiei cu privire la protecţia proprietăţii intelectuale şi se pedepsesc în conformitate cu legislaţia în vigoare.

Gabriel Mircescu
Gener Ismail
Cristina Căpușă
Iuliana Andreiana
Andreea Andronesi
Gabriela Lupușoru

NEFRO ONCOLOGIE

EDITURA MEDICALĂ
BUCUREȘTI 2026

Sub redacția

Gabriel Mircescu
Medic primar Nefrologie și Medicină internă
Doctor în medicină
Profesor de Nefrologie
Universitatea de Medicină și Farmacie „Carol Davila” București
Spitalul Clinic de Nefrologie „dr Carol Davila” București

Ismail Gener
Medic primar Nefrologie
Doctor în medicină
Profesor de Nefrologie
Universitatea de Medicină și Farmacie „Carol Davila” București
Institutul Clinic „Fundeni” București

Cristina Căpușă
Medic primar Nefrologie și Medicină internă
Doctor în medicină
Conferențiar
Universitatea de Medicină și Farmacie „Carol Davila”, București
Spitalul Clinic de Nefrologie „dr Carol Davila” București

Autori

Iuliana Andreiana
Medic primar Nefrologie
Doctor în medicină
Asistent universitar
Universitatea de Medicină și Farmacie „Carol Davila”, București
Spitalul Clinic de Nefrologie „dr Carol Davila” București

Andreea Andronesi
Medic primar Nefrologie
Doctor în medicină
Șef de lucrări
Universitatea de Medicină și Farmacie „Carol Davila”, București
Institutul Clinic „Fundeni” București

Gabriela Lupușoru
Medic primar Nefrologie
Doctor în medicină
Asistent universitar
Universitatea de Medicină și Farmacie „Carol Davila”, București
Institutul Clinic „Fundeni” București

Colaboratori

Ioana Ailincăi
Medic rezident Nefrologie
Student doctorand
Universitatea de Medicină și Farmacie „Carol Davila”, București
Institutul Clinic „Fundeni” București

Andreea Florentina Burcea
Medic rezident Nefrologie
Institutul Clinic „Fundeni” București

Oana Ion
Medic rezident Nefrologie
Student doctorand
Universitatea de Medicină și Farmacie „Carol Davila”, București
Institutul Clinic „Fundeni” București

Georgiana Frățilă
Medic rezident Nefrologie
Student doctorand
Universitatea de Medicină și Farmacie „Carol Davila”, București
Institutul Clinic „Fundeni” București

Mircea Lupușoru
Medic primar Medicină de Familie
Doctor în Medicină
Șef de lucrări
Universitatea de Medicină și Farmacie
"Carol Davila", București

Eugenia Mîndruț
Medic primar Medicină Internă
Institutul Clinic Fundeni, București

Ana Maria Mehedinți
Medic specialist Nefrologie
Student doctorand
Asistent universitar
Universitatea de Medicină și Farmacie „Carol Davila”, București
Spitalul Clinic de Nefrologie „dr Carol Davila” București

Otilia Popa
Medic rezident Nefrologie
Student doctorand
Asistent universitar
Universitatea de Medicină și Farmacie „Carol Davila”, București
Spitalul Clinic de Nefrologie „dr Carol Davila” București

Bogdan Obrișcă
Medic specialist Nefrologie
Doctor în Medicină
Asistent universitar
Universitatea de Medicină și Farmacie „Carol Davila”, București
Institutul Clinic „Fundeni” București

Bogdan Sorohan
Medic specialist Nefrologie
Student doctorand
Asistent universitar
Universitatea de Medicină și Farmacie „Carol Davila”, București
Institutul Clinic „Fundeni” București

George Trinte-Balcan
Medic rezident Anatomie Patologică
Laboratorul de Patologie Ultrastructurală, Institutul Național “Victor Babeș”, București
Spitalul Universitar de Urgență București

Alexandra Vornicu
Medic rezident Nefrologie
Student doctorand
Universitatea de Medicină și Farmacie „Carol Davila”, București
Institutul Clinic „Fundeni” București

Mihai Ranete
Medic specialist Radiologie
Student doctorand
Asistent universitar
Universitatea de Medicină și Farmacie "Carol Davila", București
Institutul Clinic "Fundeni", București

Alexandru Procop
Medic specialist Anatomopatologie
Institutul Clinic "Fundeni", București

Imaginile de histopatologie provin din colecțiile Spitalului Clinic de Nefrologie „dr Carol Davila” București, Institutului Clinic „Fundeni” și Institutului „Victor Babeș”

Prefață

În lume, prevalența pacienților cu neoplazii este de 1,3%, în timp ce aceea a celor cu Boală cronică de rinichi (BCR) este de 13,5%, ambele în creștere. Cu toate acestea, prevalența cancerului la pacienți cu BCR este puțin mai mare sau asemănătoare cu cea din populația generală, ceea ce sugerează că BCR ar favoriza apariția unor tipuri neoplazii, mai ales la pacienții hemodializați sau la cei transplantați. În același timp, unele forme de cancer sunt asociate cu afecțiuni specifice ale rinichiului: cancere solide – nefropatie membranoasă, limfoame maligne – nefropatie cu leziuni glomerulare minime, cancer al colului uterin – nefropatie obstructivă. În plus, atât medicația imunosupresivă adresată nefropatiilor poate favoriza apariția unor forme de cancer – mai ales ciclofosfamida -, cât și medicația anti-neoplazică – mai ales derivații platinei și medicația „țintită" – poate produce leziuni ale rinichiului, iar BCR și Injuria acută a rinichiului limitează prescrierea anti-neoplazicelor. Ca urmare, există o relație strânsă între patologia nefrologică și cea oncologică.

De aceea, în practica nefrologică, ponderea pacienților cu neoplazii – care ridică probleme specifice, interdisciplinare, de diagnostic și de tratament – a impus o nouă ramură a nefrologiei, „nefro-oncologia" sau „onco-nefrologia", căreia îi sunt adresate tot mai multe publicații. Cartea de față, prima de acest fel în țara noastră, este scrisă din perspectiva nefrologului; de aceea, a fost preferat termenul de „nefro-oncologie".

Intenția autorilor a fost de a prezenta cele mai frecvente probleme ridicate în practică nefrologilor de pacienții cu neoplazii și nefropatii, cu scopul de a fundamenta atitudinea diagnostică și terapeutică pe înțelegerea mecanismelor patogenice. Având în vedere abordarea dorit practică, noțiunile teoretice au fost ilustrate cu cazuri clinice, selectate din cazuistica a două Clinici de Nefrologie, din Spitalul Clinic de Nefrologie „dr Carol Davila" și din Institutul Național „Fundeni", la a căror prezentare au colaborat colegii tineri în formare. Imaginile de nefropatologie provin din colecțiile celor două clinici și ale Institutului Național „Victor Babeș".

Autorii speră ca această carte să fie utilă practicienilor – nefrologi, oncologi și interniști – în îngrijirea pacienților cu afecțiuni ale rinichilor și cancer.

Autorii

Abrevieri

ADH	Hormon anti-diuretic
ADK-P	Adenocarcinom al prostatei
Ang-2	Angiotensina 2
ANP	Peptid natriuretic atrial
AQP	Aquaporine
BCR	Boală cronică de rinichi
BGVG	Boală grefă versus gazdă
CIN	*Contrast induced nephropathy* (Nefropatie indusă de substanțele de contrast)
cM	Component monoclonal
ENaC	Canalul epitelial de sodiu
FLC	Free light chain (lanț ușor liber)
GMSR	Gamapatii monoclonale cu semnificație renală
HN	Hidronefroză
IAR	Injurie acută a rinichiului
IAR-SCI	Injuria acută a rinichiului asociată administrării substanțelor de contrast iodate
IAR-O	Injurie acută obstructivă malignă a rinichiului
IAR-TxCSH	Injurie acută a rinichiului după transplant de celule stem hematopoietice
IL	Interleukina
iSRAA	Inhibitori ai sistemului renină angiotensină aldosteron
IM	Intra-muscular
IV	Intra-venos
MAT	Microangiopatie trombotică
MIP	*Macrophage inflammatory protein* (Proteina inflamatorie a macrofagelor)
MM	Mielom multiplu
PGE2	Prostaglandina E2
PM	Proteină monoclonală
PO	Pe cale orală
POEMS	*Polyneuropathy, Organomegaly, Endocrinopathy, Myeloma protein, Skin changes*
PTH	Parathormon
PTHrP	*PTH–related protein*
RFG	Rata filtrării glomerulare
eRFG	Rata estimată a filtrării glomerulare
RLO	Radicali liberi oxidanți
RMN	Rezonanță magnetică nucleară
SC	Subcutanat
SCI	Substanțe de contrast iodate
SHU	Sindrom hemolitic-uremic
SOSH	Sindrom de obstrucție a sinusoidelor hepatice
SRAA	Sistemului renină-angiotensină-aldosteron
TC	Tomografie computerizată
TGF	*Transforming growth factor* (Factor de creștere transformare)
TK	Tirozin-kinază
TNF	*Tumor necrosis factor* (Factor de necroză a tumorilor)
TSFR	Tratament de substituție a funcțiilor renale
TxCSH	Transplant de celule stem hematopoietice
UHN	Uretero-hidronefroză
UsX	Ultrasonografie
VEGF	*Vascular endothelial growth factor* (Factor de creștere endothelial)
VEGFR	*Vascular endothelial growth factor receptor* (receptor VEGF)

Cuprins

Prefață 7

Abrevieri 8

Secțiunea I. BOALA CRONICĂ DE RINICHI ȘI NEOPLAZIILE

1. Boala cronică de rinichi – Prezentare generală
Cristina Căpușă, Gabriel Mircescu 21

Relațiile cancer - Boală cronică de rinichi 25

2. BCR - consecință a neoplaziilor
Cristina Căpușă, Andreea Andronesi, Gener Ismail, Gabriel Mircescu 27

Glomerulopatiile para-neoplazice
Cristina Căpușă 27

Caz clinic 2.1 - Sindrom nefrotic paraneoplazic
Ana Maria Mehedinți 30

Nefropatia membranoasă 36

Caz clinic 2.2– Sindrom nefrotic la o pacientă cu limfom malign non-Hodgkin
Bogdan Obrișcă, Gener Ismail 37

Nefropatia cu leziuni glomerulare minime 42

Alte glomerulopatii para-neoplazice 42

Microangiopatia trombotică para-neoplazică
Cristina Căpușă 43

Nefropatii determinate de discraziile plasmocitare
Andreea Andronesi, Gener Ismail, Gabriel Mircescu 44

Paraproteinele 44

Afectarea rinichiului în gamapatiile monoclonale 47

Afectarea hematologică 50

Glomerulopatii cu depozite monoclonale granulare 51

Boala cu depozite de imunoglobuline monoclonale 51

Glomerulonefrite proliferative cu depozite de IgG3 monoclonală 52

Glomerulopatii cu depozite monoclonale organizate 53

Caz clinic 2-3 – Sindrom nefritic-nefrotic la o pacientă cu component monoclonal seric
Otilia Popa 54

Amiloidoza cu lanțuri monoclonale libere 59

Glomerulonefritele fibrilare monoclonale 64

Glomerulonefritele imunotactoide 65

Glomerulonefritele crioglobulinemice monoclonale 65

Nefropatii cu incluzii sau cu cristale 66

Caz clinic 2.4 – Injurie acută a rinichiului la un pacient cu proteinurie nefrotică și anemie
Otilia Popa, George Terinte-Balcan 67

Tubulopatia distală cu cilindri cristalini monoclonali ... 71
Tubulopatia proximală cu lanțuri ușoare ... 73
Alte nefropatii cu depozite monoclonale cristaline
Cristina Căpușă ... 74
Glomerulopatii fără depozite monoclonale de imunoglobuline
Cristina Căpușă ... 75
Glomerulopatia cu C3 asociată cu imunoglobuline monoclonale ... 75
Alte cauze neoplazice ale Bolii cronice de rinichi
Cristina Căpușă ... 77
Infiltrarea neoplazică a rinichiului ... 77
Nefrectomia ... 77
Caz clinic 2.5 – Nefropatie obstructivă la o pacientă cu istoric de neoplasm de col uterin
Ioana Ailincăi, Gener Ismail ... 78
Nefropatia obstructivă neoplazică ... 83

3. Cancerul, consecință a Bolii cronice de rinichi
Cristina Căpușă, Iuliana Andreiana ... 91

Cancerul la pacienții cu BCR înainte de inițierea TSFR
Cristina Căpușă ... 92
Cancerul la bolnavii dializați
Cristina Căpușă ... 95
Caz clinic 3.1 – Hematurie macroscopică recidivantă la o pacientă cu BCR dializată
Ioana Ailincăi, Gener Ismail ... 95
Cancerul la bolnavii transplantați
Iuliana Andreiana ... 103
Factori de risc ... 103
Patogenie ... 106
Prezentare clinică ... 107
Prognostic ... 109
Abordare terapeutică ... 111
Poate fi redusă incidența cancerului la pacienții transplantați? ... 111

4. Tratamentul de substituție a funcțiilor rinichiului la pacienții cu neoplazii
Gabriela Lupușoru, Gabriel Mircescu ... 117

Caz clinic 4.1 Decizia de inițiere a terapiei prin dializă
la o pacientă cu BCR avansată și neoplasm metastazat
Gabriela Lupușoru ... 117
Introducere ... 122
Metodele de substituție a funcțiilor rinichiului ... 122
Principiile dializei ... 123
Hemodializa și metodele înrudite ... 124
Dializa peritoneală ... 127
Transplantul renal ... 128
Decizia de inițiere/întrerupere a TSFR ... 129
Definirea scopului tratamentului ... 131
Alegerea tipului de tratament ... 132

Rezolvarea contradicțiilor ... 133
Pregătirea pacienților pentru terapia de substituție a funcțiilor renale ... 133
Hemodializa ... 134
Dializa peritoneală ... 134
Transplantul renal ... 134
Alegerea metodei de tratament substitutiv renal ... 138
Momentul inițierii tratamentului substitutiv renal ... 141
Anexa ... 142
1. Indicele de co-morbiditate Charlson ... 142
2. Scorul de performanță Karnofsky ... 142
3. Scorul de performanță *Eastern Cooperative Oncology Group* [26] ... 143

Secțiunea a II-a. DEZECHILIBRELE HIDRO-ELECTROLITICE LA PACIENȚII CU NEOPLAZII

5. Dezechilibrele hidro-electrolitice la pacienții cu neoplazii
Iuliana Andreiana ... 147

6. Tulburările metabolismului apei și sodiului
Iuliana Andreiana ... 151

Date generale ... 151
Distribuția apei. Sectoarele lichidiene ale organismului ... 151
Osmolaritatea mediului intern ... 152
Reglarea osmolalității și a volemiei ... 154
Hiponatremia ... 158
Caz clinic 6.1- Hiponatremie la pacient neoplazic
Ana Maria Mehedinți ... 158
Date generale ... 160
Etiopatogenia hiponatremiilor ... 163
Hiponatremia non-hipotonă ... 163
Hiponatremia hipotonă ... 163
Hiponatremia hipotonă prin mecanisme ADH-dependente ... 163
Hiponatremia hipotonă cu secreție de adh adecvată fiziologic ... 163
Hiponatremia hipotonă cu secreție de ADH inadecvată fiziologic ... 166
Hiponatremia hipotonă prin mecanisme ADH-independente ... 169
Diagnosticul hiponatremiei ... 170
Examenul clinic ... 170
Manifestările clinice ale hiponatremiei ... 170
Modul de instalare a hiponatremiei ... 171
Elementele care ajută identificarea cauzei hiponatremiei ... 171
Determinările de laborator ... 172
Diagnosticul cauzei hiponatremiei ... 172
Tratamentul hiponatremiei ... 175
Tratamentul hiponatremiei non-hipotone ... 175

Tratamentul hiponatremiei hipotone ... 175
Măsuri generale ... 175
Hiponatremia hipotonă acută cu manifestări clinice severe sau moderate ... 177
Hiponatremia hipotonă cronică asimptomatică ... 178
Reducerea aportului de apă și vaptanii ... 178
Hiponatremia hipotonă cronică cu volum extracelular crescut ... 179
Hiponatremia hipotonă cronică cu volum extracelular redus ... 180
Hiponatremia hipotonă cronică cu volum extracelular normal/crescut ... 180
Creșterea rapidă a natremiei ... 181
Hipernatremia ... 182
Date generale ... 182
Etio-patogenia hipernatremiei ... 182
Diagnosticul hipernatremiei ... 186
Examenul clinic ... 186
Manifestările clinice ale hipernatremiei ... 186
Elemente care ajută identificarea cauzei ... 186
Determinările de laborator ... 186
Diagnosticul cauzei hipernatremiei ... 186
Tratamentul hipernatremiei ... 188

7. Tulburările metabolismului potasiului
Iuliana Andreiana ... 195

Hipopotasemia ... 197
Date generale ... 197
Etio-patogenia hipopotasemiei ... 197
Pierderi de potasiu pe cale urinară ... 198
Pierderi pe cale digestivă ... 199
Redistribuția în celule a potasiului ... 200
Manifestările clinice ale hipopotasemiei ... 200
Diagnosticul hipopotasemiei ... 201
Tratamentul hipopotasemiei ... 202
Suplimentarea cu potasiu ... 202
Remiterea cauzei ... 204
Hiperpotasemia ... 205
Caz clinic 7.1 Hiperkalemie, hipokalemie și hipomagnezemie la o pacientă cu nefropatie obstructivă
Iuliana Andreiana ... 205
Date generale ... 209
Etio-patogenia hiperpotasemiei ... 210
Manifestările clinice ale hiperpotasemiei ... 212
Diagnostic ... 213
Tratament ... 214
Tratamentul acut al hiperpotasemiei ... 214
Profilaxia repetării episoadelor de hiperpotasemie ... 217

8. Tulburările metabolismului calciului
Iuliana Andreiana ... 219
Date generale ... 219
Distribuția calciului în organism ... 219
Determinarea calciului seric ... 219
Reglarea calcemiei ... 220
Bilanțul calciului și remodelarea osoasă ... 222
Hipercalcemia ... 224
Caz clinic 8.1. Hipercalcemie la o pacientă cu IAR ... 224
Date generale ... 228
Etio-patogenie ... 229
Manifestările clinice ale hipercalcemiei ... 232
Diagnostic ... 233
Tratament ... 235
Hipercalcemia malignă asimptomatică cu niveluri ale calciului seric <14mg/dL ... 235
Hipercalcemia malignă simptomatică sau cu niveluri ale calciului seric >14mg/dL ... 235
Hipocalcemia ... 238
Date generale ... 238
Etio-patogenie ... 239
Manifestări clinice ale hipocalcemiei ... 241
Diagnostic ... 241
Tratament ... 243

9. Tulburările metabolismului fosfaților
Iuliana Andreiana ... 247
Date generale ... 247
Hiperfosfatemia ... 249
Caz clinic 9.1 Hiperfosfatemie la un pacient cu limfom Burkitt ... 249
Date generale ... 253
Etio-patogenia hiperfosfatemiei ... 254
Manifestările clinice ale hiperfosfatemiei ... 255
Diagnosticul hiperfosfatemiei ... 255
Tratamentul hiperfosfatemiei ... 256
Hipofosfatemia ... 256
Date generale ... 256
Etio-patogenia hipofosfatemiei ... 256
Manifestările clinice ale hipofosfatemiei ... 259
Diagnosticul hipofosfatemiei ... 260
Tratamentul hipofosfatemiei ... 261
Măsuri generale ... 261
Suplimentarea cu săruri ale fosforului ... 261
Creșterea absorbției intestinale a fosfaților ... 263

10. Tulburările metabolismului magneziului
Iuliana Andreiana 265
Date generale 265
Hipomagnezemia 268
Date generale 268
Etio-patogenia hipomagnezemiei 268
Manifestările clinice ale hipomagnezemiei 271
Diagnosticul hipomagnezemiei 272
Tratamentul hipomagnezemiei 273
Hipermagnezemia 275
Date generale 275
Etio-patogenia hipermagnezemiei 275
Manifestările clinice ale hipermagnezemiei 275
Tratamentul hipermagnezemiei 275

Secțiunea a III-a. MEDICAȚIA ANTI-NEOPLAZICĂ ȘI RINICHIUL

11. Nefrotoxicitatea medicației anti-neoplazice
Cristina Căpușă, Gabriel Mircescu 283
Patogenia reacțiilor nefrotoxice la medicația anti-neoplazică 284
Factori care țin de rinichi 284
Factori care țin de pacient 285
Factori care țin de medicament 286
Manifestările clinice ale nefrotoxicității medicației anti-neoplazice 292
Necroza tubulară acută 293
Caz clinic 11.1 Injurie acută a rinichiului la un pacient cu limfom non-Hodgkin și Boala cronică de rinichi după administrare de cisplatin
Oana Ion, Gener Ismail 293
Cisplatin 296
Alte anti-neoplazice care pot produce necroza tubulară acută 303
Tubulopatiile proximale 303
Tubulopatiile distale 304
Caz clinic 11.2 – Injurie acută a rinichiului la un pacient cu cancer pulmonar tratat cu Pembrolizumab
Valentina-Georgiana Frățilă, Andreea Andronesi 304
Nefritele interstițiale acute 310
Nefropatii cu cristale 310
Nefropatiile tubulo-interstițiale cronice 310
Caz clinic 11.3 - Hematurie și proteinurie la un pacient tratat cu Bevacizumab
Ana Maria Mehedinți 311
Glomerulopatiile 318
HTA și microangiopatia trombotică 319

12. Prescrierea medicamentelor anti-neoplazice pacienților cu afectare renală și/sau hepatică
Cristina Căpușă, Gabriel Mircescu ... 323
Evaluarea farmacologiei clinice a medicamentului ales ... 324
Evaluarea efectului afectării renale ... 325
Evaluarea efectului afectării hepatice ... 327
Adaptarea prescripției la gradul afectării renale și/sau hepatice ... 328

Secțiunea a IV-a. INJURIA ACUTĂ A RINICHIULUI ȘI NEOPLAZIILE

13. Injuria acută a rinichiului – Prezentare generală
Iuliana Andreiana ... 343
Date generale ... 343
Patogenia generală a IAR ... 347
Etapa de risc ... 347
Etapa de injurie ... 350
Etapa de insuficiență renală acută ... 351
Etapa de recuperare ... 351
Simptomatologia IAR ... 351
Abordarea IAR ... 352
Complicațiile IAR ... 356
Prognosticul pacienților cu neoplazii și IAR ... 358

14. IAR pre-renală la pacienți cu neoplazii
Iuliana Andreiana ... 361
Date generale ... 361
Patogenia IAR pre-renale ... 362
Hipovolemia ... 363
Bilanțul negativ al apei ... 363
Redistribuția inter-sectorială a apei ... 364
Hemoragii acute severe ... 364
Scăderea debitului cardiac ... 364
Vasodilatația sistemică ... 366
Alterarea hemodinamicii glomerulare ... 367
Caz clinic 14.1 IAR la un pacient cu neoplasm ocult
Ana Maria Mehedinți ... 369
Diagnosticul IAR pre-renale ... 372
Diagnosticul pozitiv al IAR pre-renale ... 372
Diagnosticul cauzei IAR pre-renale la pacienți cu neoplazii ... 374
Diagnosticul diferențial al IAR pre-renale ... 375
Abordarea IAR pre-renale ... 375
Reducerea riscului IAR pre-renale ... 375

Tratamentul IAR pre-renale 377
Refacerea volumului intravascular 377
Soluțiile utilizate pentru reechilibrare volemică 377
Administrarea soluțiilor de reechilibrare volemică 379
Controlul presiunii arteriale 379
Tratamentul diuretic 380
Prognosticul IAR pre-renale la pacienții cu neoplazii 380

15. Injuria acută a rinichiului din hemopatiile maligne
Andreea Andronesi, Gener Ismail, Gabriel Mircescu 385

Date generale 385
Tubulopatia distală cu cilindri cristalini monoclonali 388
Hipercalcemia 393
Glomerulopatiile secundare neoplaziilor hematologice 396
Injuria acută a rinichiului de cauză vasculară 396
Infiltrarea renală 396
Nefropatia indusă de lizozim 397
Limfo-histiocitoza hemofagocitară 398
Sindromul de hiperpermeabilitate capilară (Capillary leak syndrome) 400

16. Injuria acută a rinichiului după transplant de celule stem hematopoietice
Andreea Andronesi, Gener Ismail, Gabriel Mircescu 405

Date generale 405
IAR-TxCSH pre-renală 407
Sindromul de obstrucție a sinusoidelor hepatice 407
Sindromul de grefare (*Engraftment syndrome*) 409
Caz clinic 16.1: Injurie renală acută la un pacient cu allotransplant medular
Alexandra Vornicu, Bogdan Sorohan, Bogdan Obrișcă, Gener Ismail 411
IAR - TxCSH renală 418
Microangiopatia trombotică 418
Boala acută grefă versus gazdă 420
Necroza tubulară acută 422
Nefritele interstițiale acute 423
IAR-TxCSH obstructivă 423

17. Microangiopatia trombotică la pacienții cu neoplazii
Andreea Andronesi, Gener Ismail, Gabriel Mircescu 427

Microangiopatia trombotică paraneoplazică 429
Microangiopatia trombotică, HTA și medicația anti-neoplazică 430
Patogenie 430
Diagnostic 432
Evoluție 434
Tratament 434

18. Injuria acută a rinichiului și substanțele de contrast la pacienții cu neoplazii
Andreea Andronesi, Gener Ismail, Gabriel Mircescu 437

Caz clinic 18-1 – TC cu substanță de contrast iodată la un pacient cu BCR avansată (eRFG 21mL/min) și neoplasm hepatic
Andreea Florentina Burcea, Eugenia Mîndruț, Andreea Andronesi 437
IAR și substanțele de contrast iodate 442
Cadru nosologic 442
Epidemiologia IAR-SCI 444
Patogenia IAR după administrarea SCI la pacienți cu neoplazii 447
Nefrotoxicitatea directă a substanțelor de contrast iodate 447
Substanțele de contrast iodate 447
Mecanismele nefrotoxicității compușilor de contrast iodați 448
Factorii favorizanți ai IAR după administrarea SCI 451
Factorii favorizanți care țin de pacient 451
Factori de risc care țin de particularitățile investigației imagistice 455
Morfopatologia IAR după administrarea SCI 457
Diagnosticul IAR după administrarea SCI 458
Evoluția IAR după administrarea SCI. Prognostic 459
Profilaxia IAR după administrarea SCI 461
Evaluarea riscului IAR după substanțe de contrast iodate 461
Evaluarea funcției renale 462
Evaluarea celorlalți factori de risc 464
Măsuri de profilaxie a IAR după administrarea SCI 464
Substanțele de contrast pe bază de gadolinium 468
Patogenie 468
Manifestările clinice 470
Profilaxie 470

19. IAR prin obstrucție intra-renală la pacienți cu neoplazii
Gabriela Lupușoru, Gener Ismail, Gabriel Mircescu 477

Caz clinic 19.1 - Injurie acută a rinichiului la un pacient cu carcinom hepatic și hiperuricemie, hiperfosfatemie și hiperpotasemie
Gabriela Lupușoru, Ioana Ailincăi, Georgiana Fraţilă, Mircea Lupușoru 477
Sindromul de liză tumorală 481
Date generale 481
Epidemiologia SLT 482
Patogenia și simptomatologia SLT 485
Hiperuricemia 485
Hiperpotasemia 487
Hiperfosfatemia și hipocalcemia 487
Acidoza metabolică 488
Injuria acută a rinichiului 488
Abordarea SLT 488
Prevenirea SLT 489
Evaluarea riscului SLT 489

Măsurile de prevenire a SLT ... 492
Tratamentul SLT constituit ... 495
Hidratarea ... 495
Alcalinizarea urinei ... 496
Hiperpotasemia ... 496
Hiperfosfatemia și hipocalcemia ... 497
Hiperuricemia ... 497
Injuria acută a rinichiului ... 498
IAR prin obstrucție intra-renală de alte cauze la pacienți cu neoplazii ... 498

20. IAR prin obstrucție extra-renală malignă
Iuliana Andreiana ... 503

Date generale ... 503
Etiologia IAR obstructive maligne ... 503
Obstrucția intrinsecă ... 503
Obstrucția extrinsecă ... 504
Obstrucția pe calea comună ... 505
Patogenia IAR obstructive maligne ... 505
Modificarea fluxului sanguin, a filtratului glomerular și a debitului urinar ... 505
Disfuncția tubilor ... 507
Simptomatologia IAR obstructive maligne ... 509
Tablou clinic ... 509
Explorări imagistice ... 509
Diagnosticul IAR obstructive maligne ... 511
Tratamentul IAR obstructive maligne ... 511
Dezobstrucția căii urinare ... 511
Tratamentul substitutiv al funcțiilor renale ... 512
Tratamentul paliativ ... 512
Tratamentul poliuriei post obstructive ... 512
Prognosticul IAR obstructive maligne ... 513

21. Tratamentul prin dializă al IAR la pacienți cu neoplazii
Gabriela Lupușoru, Gabriel Mircescu ... 517

Metodele de dializă folosite în IAR ... 518
Metodele continue ... 518
Metodele hibride ... 520
Metodele continue ... 520
Evaluarea eficienței tratamentului prin dializă în IAR ... 522
Selecția pacienților și indicația tratamentului prin dializă ... 523
Momentul inițierii tratamentului prin dializă ... 528
Întreruperea tratamentului prin dializă în IAR ... 531
Rezultatele tratamentului prin dializă la pacienții cu IAR și neoplazii ... 532
Alegerea metodei de dializă ... 534
Alte metode de epurare extracorporală utilizate în oncologie ... 536

I

Secțiunea I

Boala cronică de rinichi și neoplaziile

1. Boala cronică de rinichi – Prezentare generală

Cristina Căpușă, Gabriel Mircescu

Boala cronică de rinichi (BCR) este definită de anomalii ale structurii sau ale funcţiei rinichiului care au o durată mai mare de 3 luni şi influenţează starea de sănătate (**Tabelul 1-I**).

Tabelul 1-I. Criteriile de diagnostic al BCR (KDIGO) *KDIGO (2013)*

Oricare cu o durată mai mare de 3 luni:
a) Indicatori ai lezării rinichiului
- Albuminurie >30 mg/zi (proteinurie >150mg/zi)
- Anomalii ale sedimentului urinar (hematurie, cilindri hematici etc.)
- Anomalii electrolitice, acido-bazice sau metabolice datorate disfuncţiilor tubilor renali
- Leziuni histologice ale rinichiului (biopsie renală)
- Leziuni structurale ale rinichiului diagnosticate prin examene imagistice
- Transplant renal

b) Rata filtrării glomerulare mai mică de 60 mL/min/1,73m² (insuficienţă renală)

Practic, BCR este un **sindrom** care reuneşte (*i*) indicatori paraclinici ai leziunilor rinichiului (**Tabelul 1-II**) cu (*ii*) indicatori ai insuficienţei renale (rata filtrării glomerulare <60mL/min), (*iii*) având caracter cronic definit prin persistenţa ambelor anomalii peste 90 zile (**Figura 1-1**).

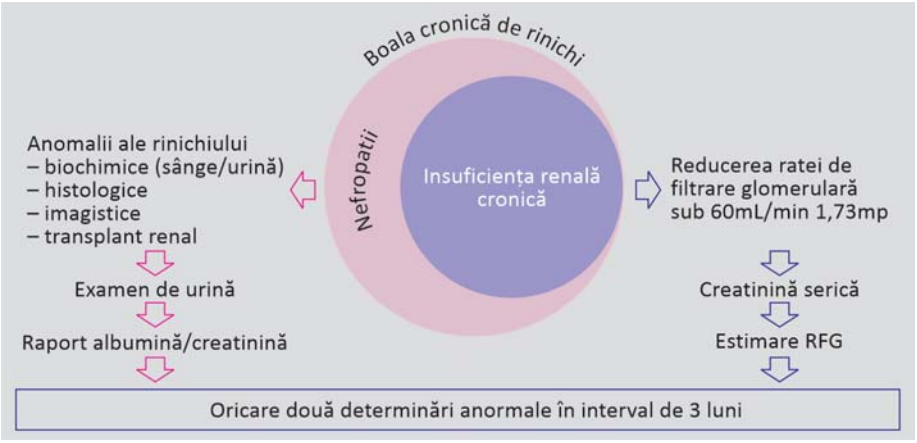


Figura 1-1. Boala cronică de rinichi. RFG: rata filtrării glomerulare

Elementele utilizate curent în practică pentru diagnosticul BCR sunt:
- **Examenul urinei cu bandeletă reactivă** pentru leziunea rinichiului. Proteinuria ≥1 (≥300mg/L) indică, dacă persistă peste 3 luni, leziunea rinichiului. Albuminuria ≥1 (≥150mg/L) indică leziunea rinichiului cu mai multă precizie decât proteinuria, dar bandeletele reactive pentru albumină sunt mai scumpe şi nu sunt larg disponibile. N.B. Dacă

proteinuria/albuminuria este prezentă, ea trebuie dozată: fie într-un eşantion aleator de urină (mg/g creatinină urinară), fie în urina din 24 ore (mg/zi).
Hematiile sau leucocituria pot indica, de asemenea, leziunea rinichiului, dar pentru elucidare, impun examenul microscopic al sedimentului urinar. Important, pacienţii cu transplant renal sunt consideraţi a avea BCR, chiar în absenţa indicatorilor de leziune a rinichiului şi când funcţia renală este normală.
• **Rata estimată a filtrării glomerulare** (eRFG) mai mică de 60mL/min, pentru insuficienţa renală. Estimarea ratei filtrării glomerulare se face plecând de la determinarea creatininei serice, vârsta, sexul şi etnia (caucazian sau nu) pacientului, care sunt introduse în formula CKD-EPI (https://www.kidney.org/professionals/kdoqi/gfr_calculator). Dacă nu există determinări anterioare, măsurarea creatininei serice trebuie repetată de două ori: o dată după 14 zile (deoarece creşteri mai mari de 30% pot indica Injurie acută a rinichiului) şi a doua oară după 1-2 luni pentru a afirma cronicitatea.

Tabelul 1-II. Indicatorii leziunilor rinichiului (KDIGO, 2013)

Indicator	Comentarii/Semnificaţie clinică
Albuminuria >30mg/zi (Proteinurie peste 150mg/zi)	Leziunea rinichiului
Anomalii ale sedimentului urinar	Hematurie microscopică - hematii dismorfe/glomerulopatie
	Cilindri hematici/glomerulonefrite proliferative
	Cilindri leucocitari/ pielonefrite sau alte nefropatii interstiţiale
	Alţi cilindri (epiteliali, granuloşi, ceroşi)/nefropatii diverse (nespecifici)
	Corpi grăsoşi/ proteinurie nefrotică (glomerulopatie)
Anomalii hidro-electrolitice, acido-bazice şi metabolice datorate leziunilor tubilor renali	Acidoză sistemică cu urini alcaline/Acidoză tubulară renală
	Poliurie, polidipsie normoglicemică/Diabet insipid nefrogen
	Aminoacidurie, glucozurie, acidoză tubulară/sindrom Fanconi
	Hipokalemie, hiperkaliurie; alcaloză metabolică şi pierdere urinară de magneziu/sindrom Bartter (Gitelman)
	Cistinurie
Leziuni ale rinichiului la examenul histopatologic	Presupune biopsie renală
Leziuni structurale ale rinichiului evidenţiate prin explorări imagistice	Polichistoza renală
	Displaziile renale chistice
	Hidronefroza
	Cicatrice corticale sau asociate infarctului renal, pielonefritei şi/ sau refluxului vezico-ureteral
	Tumori renale sau infiltrarea difuză a parenchimului renal
	Ambii rinichi mici hiperecogeni (stadiu evolutiv final în majoritatea nefropatiilor)
	Stenoza arterelor renale
Transplant renal	-

• **Estimarea ratei filtrării glomerulare la bolnavii cu neoplazii** este importantă nu numai pentru diagnosticul BCR ci și pentru ajustarea dozelor de medicamente sau de substanțe de contrast ca și pentru evaluarea riscului chirurgical. Ecuația CKD-EPI (https://www.mdcalc.com/ckd-epi-equations-glomerular-filtration-rate-gfr) are ca variabilă principală **creatinina serică**, care depinde de masa musculară. Sarcopenia fiind frecventă la pacienții cu neoplazii (15% la momentul diagnosticului cancerului, crescând la 70% în evoluție), nivelurile plasmatice ale creatininei sunt mai mici la cei cu cancer, rezultând supraestimarea RFG. Notabil, estimarea folosind ecuația CKD-EPI nu a fost validată la pacienți neoplazici, iar precizia estimării a fost contestată în mai multe studii. Pentru creșterea acurateței estimării RFG, a fost propus raportul eRFG (CKD-EPI)/BSA (suprafața corporală). Un studiu recent cu număr mare de participanți a raportat cea mai bună precizie a estimării RFG prin eRFG/BSA și a propus o nouă ecuație de predicție a RFG la pacienții cu neoplazii (Janowitz, Williams et al. 2017, Torres da Costa E Silva, Costalonga et al. 2018, Casal, Nolin et al. 2019). Ca urmare, pare indicată estimarea RFG la pacienții cu neoplazii prin ajustare la suprafața corporală (BSA), deși precizia este în continuare limitată (http://tavarelab.cruk.cam.ac.uk/JanowitzWilliamsGFR/):

$$\text{eRFG}_{\text{ajustat}} = \text{eRFG (CKD} - \text{EPI)} \times \frac{1{,}75}{\text{BSA}}$$

Atunci când accesul la internet nu este posibil, ecuația Cockcroft-Gault dă informații orientative:

$$\text{Cl}_{\text{creatinină}} = \frac{(140 - \text{vârsta (ani)}) \times \text{masa corporală (kg)}}{72 \times \text{Creatinina serică (mg/dL)}} \times 0{,}85 \text{ (femei)}$$

Estimarea eRFG bazată pe nivelul seric al **cistatinei C** este controversată, deoarece există indicii că cistatina C poate fi produsă de unele tumori - ceea ce ar conduce la niveluri serice mai mari, deci la supraestimarea eRFG - deși în unele studii, estimarea bazată pe cistatina C a fost superioară aceleia bazate pe creatinina serică (Torres da Costa E Silva, Costalonga et al. 2018).

Având în vedere interrelațiile dintre BCR și cancer, investigarea tuturor pacienților oncologici trebuie să includă la evaluarea inițială, pentru diagnosticul BCR:
- Examenul urinei cu bandeletă indicatoare;
- Evaluarea funcției renale prin măsurarea creatininei serice, estimarea RFG prin ecuația CKD-EPI și ajustarea în funcție de suprafața corporală (BSA) a ratei filtrării glomerulare.

Dacă apar anomalii, examenele trebuie repetate pentru a afirma caracterul de cronicitate (3 luni) și extinse (examen microscopic al sedimentului urinar, dozarea proteinelor sau a albuminei în urină, explorări imagistice etc), eventual și consult nefrologic.

BCR evoluează stadial progresiv și este asociată cu un risc crescut de morbiditate și de mortalitate generală și cardio-vasculară. Riscul este proporțional cu reducerea eRFG (categoriile eRFG **G1-G5**) și cu creșterea proteinuriei (categoriile albuminurie - **A1-A3**) (**Tabelul 1-III**).

Deoarece există nefropatii care beneficiază de tratament specific și prognosticul depinde și de nefropatia cauzală, diagnosticul BCR trebuie să includă, alături de gradul de risc, și afecțiunea care a produs BCR.

Diagnosticul complet al BCR include: gradul de risc (categoria eRFG și categoria Albuminurie) și nefropatia cauzală (stabilit, de regulă, prin consult nefrologic).

Odată instalată, BCR are o evoluție progresivă stadială. Reversibilitatea este redusă, scade pe măsura progresiei și depinde de natura bolii renale primare.

Tabelul 1-III. Categoriile de risc în funcție de albuminurie și eRFG în Boala cronică de rinichi (KDIGO, 2013)

Gradul de risc în BCR	**Categorii albuminurie**				
	Albuminurie		**A1**	**A2**	**A3**
			<30mg/g*	30-299mg/g	>300mg/g
	Proteinurie		<150mg/g**	150-500mg/g	>500mg/g
			Absentă/urme***	urme – 1+	>1+
Categorii eRFG (mL/min)	**G1**	>90	12	12	6
	G2	60-89	12	12	6
	G3a	45-59	12	6	4
	G3b	30-44	6	4	4
	G4	29-15	4	4	<3
	G5	<15	<3	<3	<3
Risc minim					
Risc mic					
Risc mediu					
Risc mare					
Risc foarte mare					
Cifrele din tabel indică intervalul de monitorizare în luni; *Raport albumină/creatinină în urină (mg/g); **Raport proteine/creatinină în urină mg/g; ***Albuminurie determinată cu bandeleta reactivă					

Progresia BCR este evaluată folosind dinamica valorilor eRFG determinate la fiecare vizită de monitorizare stabilită conform categoriei de risc (☞**Tabelul 1-III**). Pentru estimare, sunt necesare cel puțin trei determinări într-un interval de 12-24 luni. Progresia este indicată de trecerea într-o categorie eRFG superioară (de exemplu G3b → G4) sau reducerea cu peste 25% față de valoarea inițială a eRFG. Progresia rapidă (accelerată) este definită de scăderea eRFG cu mai mult de 5mL/min pe an (declinul funcțional renal „fiziologic" este de 1mL/min pe an după vârsta de 50 ani) și, dacă este identificată, trebuie stabilită cauza (**Tabelul 1-IV**).

Tabelul 1 IV. Cauze frecvente ale progresiei accelerate a BCR

- Hipertensiune arterială necontrolată
- Proteinurie peste 0,5g/g creatinină
- Boli cardio-vasculare (insuficiență cardiacă)
- Control incorect al glicemiei (DZ)
- Obstrucție netratată a căii urinare
- Activitatea bolii renale primare
- Dislipidemie
- Obezitate
- Fumat
- Medicamente (AINS, antagoniști SRAA, anti-neoplazice)

DZ: diabet zaharat; AINS: anti-inflamatoare non-steroide; SRAA: sistem renină-angiotensină-aldosteron

Determinarea progresiei este importantă pentru planificarea îngrijirilor, evaluarea rezultatelor terapiei și pentru identificarea pacienților cu progresie accelerată, mai ales la pacienții cu neoplazii, la care, consecințele neoplaziei sau tratamentul anti-neoplazic pot accelera declinul funcțional renal.

Cancerul și BCR pot avea factori favorizanți - vârstă înaintată, fumat, obezitate, diabet zaharat - sau etiologici - toxice (analgezice, acid aristolochic, metale grele), unele virusuri (VHB, VHC) - comuni. În același timp, cancerul și BCR interacționează în dublu sens. Pe de o parte, BCR crește riscul de neoplazii prin consecințe ale insuficienței renale cronice, ale tratamentului prelungit prin dializă, ale transplantului sau ale terapiei imunosupresive a nefropatiilor. Pe de altă parte, cancerul poate fi cauză a BCR prin diverse tipuri de afectare renală: glomerulopatii para-neoplazice, nefropatii obstructive, infiltrarea parenchimului renal sau consecințe ale tratamentului anti-neoplazic: nefropatii toxic-medicamentoase, de iradiere și nefrectomie (**Figura 1-2**).

Relațiile cancer - Boală cronică de rinichi

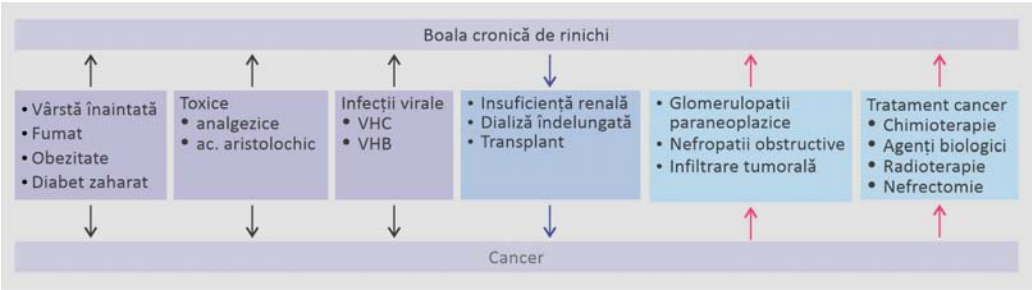


Figura 1-2. Relațiile dintre cancer și Boala cronică de rinichi.
ac.: acid; VHC: virusul hepatitei C; VHB: virusul hepatitei B.

BIBLIOGRAFIE

Casal MA, Nolin TD, Beumer JH. 2019. 'Estimation of Kidney Function in Oncology: Implications for Anticancer Drug Selection and Dosing. *Clin J Am Soc Nephrol*, 14(4):587-595.

Janowitz, T., E. H. Williams, A. Marshall, N. Ainsworth, P. B. Thomas, S. J. Sammut, S. Shepherd, J. White, P. B. Mark, A. G. Lynch, D. I. Jodrell, S. Tavare, and H. Earl (2017). 'New Model for Estimating Glomerular Filtration Rate in Patients With Cancer', *J Clin Oncol*, 35: 2798-805.

KDIGO. (2013). 'KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease', *Kidney Int Suppl*, 3: 1-150.

Mircescu G (2020). Boala cronică de rinichi în Manual de nefrologie sub red. Mircescu G, Ismail G, Checheriță IA, Editura Universitară „Carol Davila", București:241-264.

Torres da Costa E Silva, V., Costalonga, E. C., Coelho, F. O., Caires, R. A., and Burdmann, E. A. (2018). 'Assessment of Kidney Function in Patients With Cancer', *Adv Chronic Kidney Dis*, 25: 49-56.

2. BCR - consecință a neoplaziilor

Cristina Căpuşă, Andreea Andronesi, Gener Ismail, Gabriel Mircescu

Prevalența BCR la pacienții neoplazici variază în diferite studii între 15 și >30% și este mai mare decât cea raportată în populația generală (10-15%), ceea ce sugerează că excesul de morbiditate poate fi atribuit nefropatiilor asociate cancerului sau insuficienței renale cronice (**Figura 2-1**).

Sindromul nefrotic este cea mai frecventă modalitate de prezentare; aproximativ 10% din sindroamele nefrotice au ca substrat glomerulopatii para-neoplazice.

Glomerulopatiile para-neoplazice

Cristina Căpușă

Pentru ca o glomerulopatie să fie încadrată ca para-neoplazică, trebuie îndeplinite trei condiții:

- Remisiune după eliminarea tumorii;
- Recurență după reapariția tumorii;
- Evidențierea unei legături patogenice între tumoră și glomerulopatie (Cambier and Ronco 2012).

Par rare, deoarece într-un articol de sinteză recent au fost adunate numai 186 cazuri de glomerulopatii asociate neoplaziilor solide raportate în literatură în decurs de 2 ani (Lien and Lai 2011). Cancerele uro-genitale (carcinomul renal) sunt mai frecvent asociate cu glomerulopatii (36%), urmate de cele digestive (esofag, stomac și colo-rectal) și pulmonare (broho-pulmonar), în proporții similare (20%) și de timoame (17%) (Bacchetta, Juillard et al. 2009) (**Figura 2-1**).

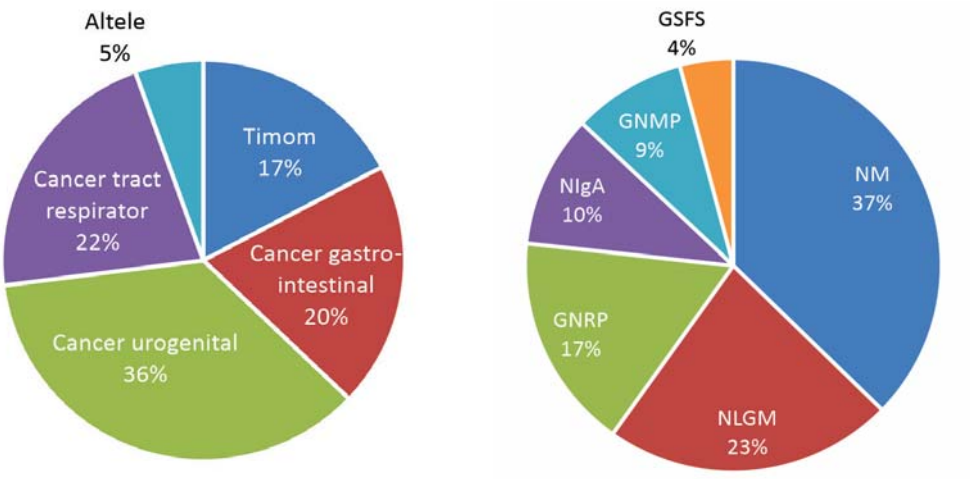


Figura 2-1. Stânga: Ponderea tipurilor de cancer raportate în asociere cu glomerulopatii para-neoplazice (N=237); Dreapta: Ponderea tipurilor de glomerulopatii asociate neoplaziilor solide (N=237) (Bacchetta, Juillard et al. 2009)

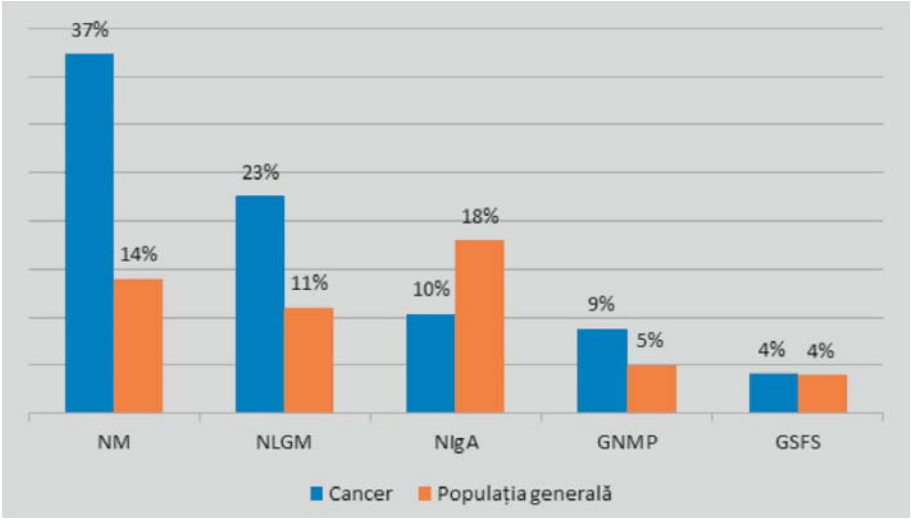


Figura 2.2. Ponderea tipurilor de glomerulopatii asociate neoplaziilor solide (N=237) și primitive în populația generală (N=985). GNMP - glomerulonefrite membrano-proliferative; GNRP - glomerulonefrite rapid progresive; GSFS - glomeruloscleroză focală și segmentară; NIgA - nefropatie cu depozite mezangiale de IgA; NLGM - nefropatie cu leziuni glomerulare minime; NM - nefropatie membranoasă [date din (Bacchetta, Juillard et al. 2009, Lien and Lai 2011)].

Cele mai multe dintre glomerulopatiile para-neoplazice (60% - nefropatie membranoasă și nefropatie cu leziuni glomerulare minime) sunt însoțite de sindrom nefrotic. La examenul bioptic, nefropatia membranoasă, cea cu leziuni minime și glomerulonefrita membrano-proliferativă par de două ori mai frecvente la bolnavii cu cancer decât în populația generală, în timp ce nefropatia cu IgA este de două ori mai frecventă în populația generală (**Figura 2-2**) (Bacchetta, Juillard et al. 2009, Lien and Lai 2011). De aceea, a fost propus un algoritm de triaj oncologic la pacienții cu sindrom nefrotic (**Tabelul 2-I**) (Pani et al. 2016).

Tabelul 2-I. Algoritm de triaj oncologic la pacienții cu sindrom nefrotic
(după Pani et al. 2016)

Teste de nivel primar	Istoric familial și personal patologic detaliat
	Examen fizic complet, inclusiv:
	• examinarea tegumentelor (în caz de suspiciuni, dermatoscopie)
	• palparea testiculelor la bărbați tineri (dacă este pozitivă, ecografie testiculară)
	• palparea sânilor la femei (în caz de suspiciuni, este indicat un test de nivel secund)
	Investigații paraclinice de rutină:
	• din sânge: hemogramă completă, probe de coagulare, electroliți, acid uric, uree,
	• creatinină, probe hepatice (transaminaze), teste serologice de bază pentru virusuri
	• radiografie toraco-pulmonară
	• ecografie abdomino-pelvină (inclusiv reno-urinară) și a regiunii cervicale
	• test de hemoragii oculte (dacă este pozitiv, eso-gastroscopie și colonoscopie)

<table>
<tr><td rowspan="9">Teste de nivel secund
(dacă cele de nivel primar sunt negative)</td><td>Femei:</td></tr>
<tr><td>• Examen ginecologic (în caz de suspiciune, ecografie trans-vaginală)</td></tr>
<tr><td>• Test Papanicolau</td></tr>
<tr><td>• Ecografie mamară ± mamografie</td></tr>
<tr><td>• Cistoscopie, dacă există hematurie izomorfă persistentă, fără cauză aparentă</td></tr>
<tr><td>Bărbați:</td></tr>
<tr><td>• Examen fizic urologic, inclusiv tact rectal</td></tr>
<tr><td>• Dozarea antigenului specific prostatic (PSA)</td></tr>
<tr><td>• Ecografie trans-rectală a prostatei cu biopsie, dacă precedentele ridică suspiciuni</td></tr>
<tr><td>• Cistoscopie, dacă există hematurie izomorfă persistentă, fără cauză aparentă</td></tr>
<tr><td>Teste de nivel terțiar
(dacă cele de nivel primar și secundar sunt negative), numai la pacienți cu risc mare (una sau mai multe dintre următoarele):
1. Fumători
2. Consumatori de alcool
3. Vârstă >60 ani
4. Evenimente trombo-embolice
5. Terapie IS îndelungată
6. Infecții cronice virale (VHB, VHC, HIV)
7. Indicii histologice renale (doar pentru nefropatia membranoasă)</td><td>• Colonoscopie
• Tomografie computerizată toracică
• Evaluarea prezenței celulelor maligne în urină și cistoscopie
• Ecografie hepatică cu contrast, la pacienții cu ciroză hepatică
• Examinare ORL ± fibro-endoscopie tract respirator superior
• Evaluarea cu precauție a unor marker-i tumorali (alfa-fetoproteină, la pacienți cu virusuri hepatitice B și C)
• Suspiciune mare de nefropatie membranoasă secundară în caz de:
o depozite electrono-dense mezangial sau subendotelial
o mai mult de 8 leucocite per glomerul
o prevalența depozitelor de IgG1, IgG2 sau IgG3 la imunofluorescență
o absența anticorpilor anti-PLA2r1
o prezența anticorpilor anti-THSD7A</td></tr>
<tr><td colspan="2">IS – imunosupresivă; PLA2r1 – receptorul 1 al fosfolipazei A2; THS-D7A proteina 7A conținând domeniul asemănător trombospondinei tip 1; VHB – virusul hepatitei B; VHC – virusul hepatitei C; HIV – virusul imunodeficienței umane; ORL - oto-rino-laringologică; Ig - imunoglobulină</td></tr>
</table>

• Riscul de glomerulopatii para-neoplazice pare mai mare la pacienții cu cancer renal, pulmonar, eso-gastric sau cu timoame.
• Nefropatia membranoasă și cea cu leziuni glomerulare minime par mai frecvente la pacienți cu cancer și sunt însoțite de sindrom nefrotic. De aceea, pacienții cu sindrom nefrotic cu vârste peste 60-65 ani trebuie evaluați și monitorizați oncologic.

Caz clinic 2.1 - Sindrom nefrotic paraneoplazic

Ana Maria Mehedinți

Un pacient de 77 de ani este internat pentru edeme ale membrelor inferioare și proteinurie de 4g/zi.

Anamneza. Edemele au debutat cu o lună înaintea internării. În ultimele 3 luni a sesizat scădere ponderală neintenționată de 5 kg. Nu a avut febră, artralgii, erupții, tuse sau simptome urinare. Nu a remarcat modificări de culoare a urinei sau urini spumoase.

Istoricul personal medical sau familial este nesemnificativ. Nu urmează tratament cronic și nici nu a urmat tratamente cu antibiotice, anti-inflamatoare non-steroide, cu alte medicamente și nu a luat suplimente alimentare în ultimele luni.

Este fumător (indice 45 pachete-ani). Nu a lucrat în mediu toxic.

Simptomatologie. La internare, cu excepția edemelor membrelor inferioare albe, moi, pufoase, examenul clinic nu a relevat modificări. Presiunea arterială a fost 125/70mmHg, fără hipotensiune ortostatică, alura ventriculară 80/min.

Paraclinic, a fost evidențiată hipoproteinemie cu hiposerinemie severă (2,1g/dL) și dislipemie. La examenul urinei din 24 ore, proteinuria era în domeniul nefrotic (8g/24 ore) și era formată în cea mai mare parte din albumină (70%). Astfel, sunt întrunite criteriile pentru diagnosticul de sindrom nefrotic: proteinurie >3,5g/24 ore și hiposerinemie <3,5g/dL. În plus, exista hematurie glomerulară (hematii dismorfe).

Funcția renală era normală (creatinina serică era 0,8mg/dL, eRFG 86mL/min).

Anticorpii anti-PLA2r au fost absenți, ca și celelalte investigații imunologice (complement, factor reumatoid, crioglobuline, anticorpi antinucleari (ANA), raport seric al lanțurilor ușoare κ/λ). Serologia virală calitativă (VHB, VHC, HIV) a fost negativă.

Triajul oncologic – tact rectal, hemoragii oculte, radiografie pulmonară - a fost negativ.

Diagnostic. Diagnosticul diferențial al sindromului nefrotic asociat cu hematurie microscopică glomerulară la un pacient vârstnic include:

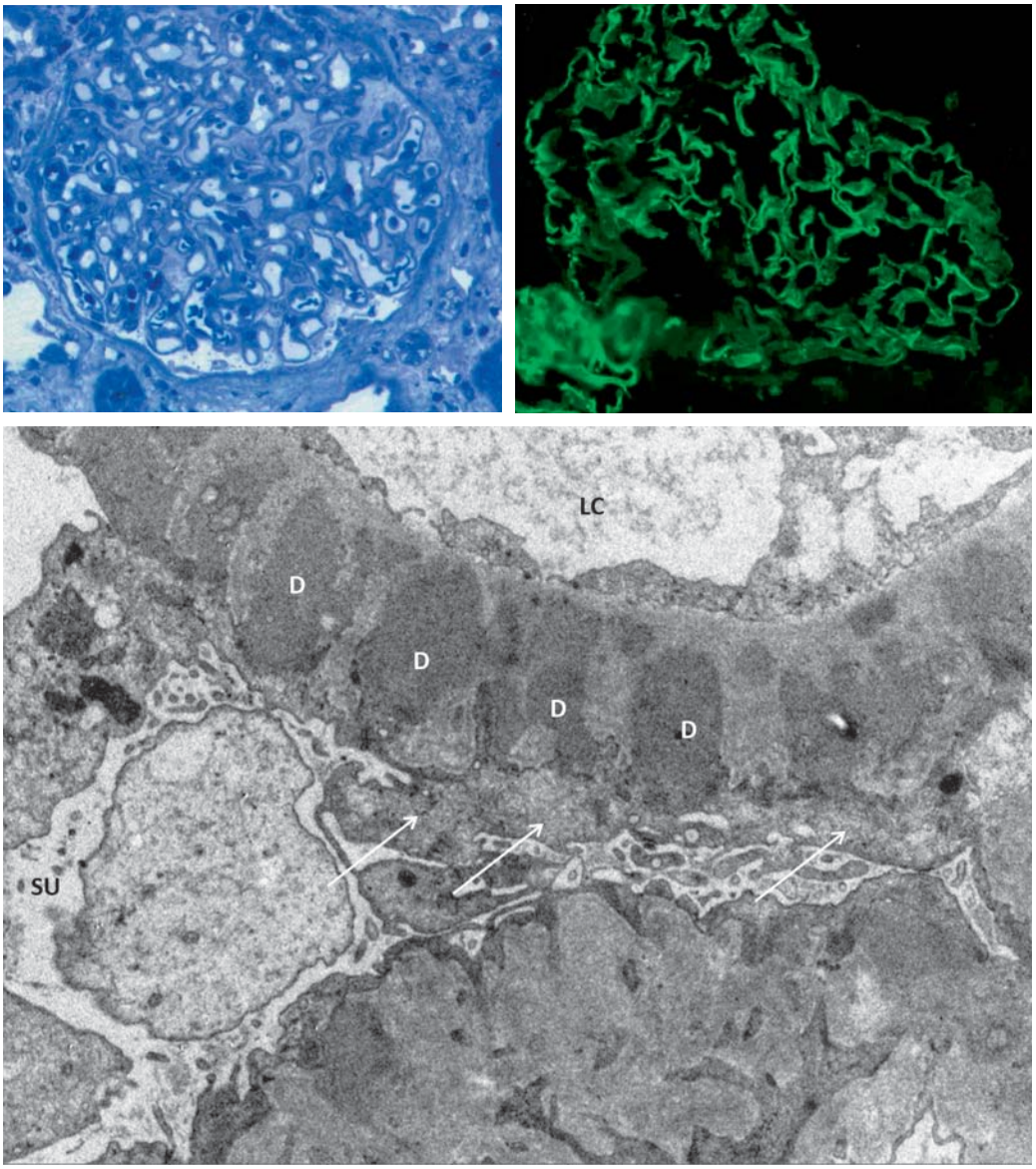
• Nefropatia glomerulară cu leziuni minime; poate fi luată în calcul datorită severității sindromului nefrotic, însă este rar asociată cu hematurie glomerulară, această situație fiind frecventă la vârstnici, dar când este, însă, însoțită de injurie acută a rinichiului;

• Nefropatia membranoasă (NM); este prima cauză de sindrom nefrotic primitiv la vârstnic, dar imunologia negativă (anticorpi ant-PLA2r) sugerează mai degrabă o cauză secundară, NM fiind și cea mai frecventă glomerulopatie paraneoplazică. Pentru aceasta pledează și vârsta peste 65 de ani, sexul masculin și istoricul de fumat;

• Glomerulonefrita membrano-proliferativă; se exprimă frecvent prin sindrom nefrotic cu elemente nefritice, însă absența infecției, imunologia (complement, factor reumatoid, crioglobuline, ANA) și serologia virală au fost negative. Totuși, în unele glomerulonefrite membrano-proliferative secundare, caracteristică este tocmai absența crioglobulinelor și a factorului reumatoid.

• Gamapatia monoclonală este o posibilitate datorită vârstei pacientului și sindromului nefrotic sever, însă electroforeza proteinelor serice și urinare nu a decelat component monoclonal, iar raportul lanțurilor ușoare κ/λ a fost normal.

• Glomeruloscleroza focală și segmentară este relativ rar raportată la vârstnic.
Simptomatologia nepermițând diferențierea, a fost practicată biopsie renală percutană.



Biopsia de rinichi la cazul 2.1. *Sus stânga*. MO. Peretele anselor capilare îngroșat; proliferare mezangială moderată și expansiunea matricei mezangiale (albastru de toluidină, ob 20x). *Sus dreapta*. IF. Depozite granulare de IgG intens pozitive în peretele capilarelor. *Jos*: ME. Depozite epimembranare focal confluente (D); ștergerea proceselor pediculate (săgeți albe) LC – lumen capilar; SU – spațiu urinar.

Biopsia renală. Au fost examinați 16 glomeruli dintre care 2 erau sclerozați. Majoritatea glomerulilor aveau pereții anselor capilare îngroșați și expansiune moderată a matricei mezangiale la microscopia optică (MO); 2 glomeruli aveau ansele capilare colabate spre polul vascular (modificări ischemice). Atrofia tubulară și fibroză interstițială afectau 5-10% din țesutul examinat. În IF, au fost observate depozite granulare de IgG alături de C3, la nivelul membranei bazale glomerulare. Microscopia electronică (ME) a evidențiat membrana bazală

îngroșată și depozite dense epi- și intramembranare, edem podocitar și ștergerea extensivă a pedicelor.

Astfel, biopsia a arătat leziuni tipice de nefropatie membranoasă: îngroșarea peretelui capilar, expansiune mezangială moderată nu și proliferare a celulelor mezangiale, depozite de IgG granulare, localizate exclusiv epi- și intra-membranar și ștergerea difuză a proceselor pediculate. Deci, nu există indicii ale unei nefropatii membranoase secundare, cum ar fi hipercelularitate mezangială pronunțată, depozite subendoteliale și mezangiale.

Deși nefropatia membranoasă nu avea elemente sugestive pentru o formă secundară, absența anticorpilor anti-PLA2r, scăderea ponderală nejustificată la un pacient vârstnic, mare fumător a impus tomografia pulmonară, chiar dacă triajul oncologic bazal era negativ. Tomografia computerizată a identificat un nodul de 1,3 cm în lobul pulmonar superior drept. Biopsia a diagnosticat carcinom cu celulă mică.

Evoluție. Considerând că tratamentul nefropatiei membranoase paraneoplazice trebuie adresat neoplaziei, au fost aplicate măsurile generale de modificare a stilului de viață particularizate cazului de față (oprirea fumatului, reducerea aportului de sare) și de control al dislipemiei (atorvastatină 40mg/zi). Nu a fost inițiat tratament cu antagoniști ai sistemului renină-angiotensină-aldosteron întrucât pacientul urma să fie expus tratamentului chirurgical și chimioterapic, situații asociate cu risc de injurie acută a rinichiului. A fost inițiat tratament anticoagulant profilactic cu heparină cu masă moleculară mică (Clexane 6.000 U SC, o doză pe zi). Hiperhidratarea a fost tratată cu diuretic de ansă (240mg/zi, IV, în zile alterne), cu eliminarea cvasi-completă a edemelor. A fost practicată rezecție parțială a plămânului drept și inițiată chimioterapie (cisplatin + etoposid). La 6 luni după intervenție sindromul nefrotic s-a remis complet.

Diagnostic final: Cancer pulmonar cu celulă mică (TIaN0M0). Nefropatie membranoasă para-neoplazică cu sindrom nefrotic

Discuții. Sindromul nefrotic este cea mai frecventă formă de prezentare a glomerulopatiilor para-neoplazice; 10-11% dintre pacienții cu sindrom nefrotic au o neoplazie. Deși cel mai frecvent substrat al sindromului paraneoplazic este nefropatia membranoasă (73%), și alte glomerulopatii, para-neoplazice sau nu, se pot prezenta cu sindrom nefrotic (Aytekin, Ozet et al. 2017). De aceea, biopsia renală este necesară pentru diagnostic.

Nefropatia membranoasă primitivă este privită ca o afecțiune autoimună renal-specifică. Auto-anticorpii sunt dirijați împotriva unor antigene – receptorul fosfolipazei A-2 (PLA2r), proteina 7A conținând domeniul asemănător trombospondinei tip 1 (THSD7A), proteina neurală 1 asemănătoare factorului de creștere epidermic (NELL-1), probabil și alții, încă nedescoperiți – cu care formează complexe imune, care se depun subepitelial și produc leziuni ale membranei de filtrare glomerulare, exprimate clinic prin sindrom nefrotic (De Vriese, Glassock et al. 2017, Ahmad and Appel 2020, Sethi, Debiec et al. 2020).

Leziunile glomerulare sunt caracteristice: îngroșarea peretelui capilar, uneori cu proliferare mezangială minimă și expansiune a matricei mezangiale (MO), co-localizarea antigenului cu IgG4 numai în peretele capilar (IF) și depozite dense epimembranare asociate cu ștergerea difuză a proceselor pediculate (ME).

Diagnosticul tradițional al nefropatiei membranoase primitive presupune excluderea unor cauze secundare folosind criterii clinice (diagnosticul unei alte afecțiuni, inclusiv cancer) și histologice (leziuni proliferative, depozite și cu alte localizări decât în spațiul subepitelial, co-localizare cu alte imunoglobuline decât IgG4 dominant).

În 10% din cazuri, nefropatia membranoasă este asociată cu neoplazii, cel mai frecvent (>80%) tumori solide (carcinoame ale plămânului, ale prostatei, ale colonului sau ale altor segmente ale tractului digestiv, ale rinichiului, sânului sau ale uterului) (Lefaucheur, Stengel et al. 2006, Leeaphorn, Kue et al. 2014). Cu toate acestea, co-existența unei nefropatii membranoase cu cancerul poate fi co-incidentală și nu denotă neapărat o legătură cauzală. Reciproc, absența cancerului la momentul diagnosticului nefropatiei membranoase nu exclude posibilitatea apariției sale ulterioare (De Vriese, Glassock et al. 2017).

Tabloul clinic al sindromului nefrotic din nefropatia membranoasă asociată cancerului nu are particularități, fapt evident și la pacientul discutat.

Și leziunile histologice au o utilitate relativ redusă pentru diferențierea nefropatiei membranoase primitive de cea para-neoplazică. Hipercelularitatea mezangială, utilă pentru diferențierea altor forme secundare de NM, de exemplu cea din nefrita lupică, pare utilă și în cazul NM asociate neoplaziilor (Alnasrallah, Collins et al. 2017, Hoxha, Beck et al. 2017). Frecvența depozitelor dominante de IgG4 este mai mare în NM primitivă, în timp ce alte izotipuri – IgG1, IgG2, IgG3 – sunt mai frecvente în NM para-neoplazică. Însă, au fost descrise forme primitive în care izotipurile IgG mimează formele secundare și forme secundare cu izotipuri asemănătoare formelor primitive (Murtas and Ghiggeri 2016). Și în cazul prezentat, aspectul histopatologic este tipic pentru nefropatia membranoasă și nu aduce elemente care să permită diferențierea de NM primitivă, dar izotiparea IgG nu a fost disponibilă.

Imunofluorescența a evidențiat în cazul nostru și depozite de lanțuri ușoare κ și λ, fără restricția caracteristică gamapatiilor monoclonale. Depozitele de lanțuri κ și λ nerestricționate par frecvente în majoritatea glomerulopatiilor, fiind descrise în 75% din cazuri, iar în NM în 68% din cazuri, fără a avea o explicație cunoscută (Orfila, Rakotoarivony et al. 1988). Prezența lor pare legată de imunoglobulinele implicate în patogenia leziunii glomerulare (Herdman, Hong et al. 1967).

Este discutată în prezent utilitatea pentru diferențierea NM primitive de cele para-neoplazice a anticorpilor dirijați împotriva PLA2r, THSD7A și NELL-1 Anticorpii anti-PLA2R sunt prezenți în 70-80% dintre biopsiile pacienților cu NM primitivă, dar numai în 16% din cazurile cu NM para-neoplazică și mult mai rar (<5%) în NM secundare de alte cauze. Deoarece evoluția NM a fost independentă de cea a afecțiunii asociate, iar în leziunile glomerulare existau depozite dominante de IgG4 și nu de alte izotipuri, în NM secundare anti-PLA2r pozitive este bănuită o asociere fortuită între NM primitive și cealaltă afecțiune. O altă posibilitate ar fi ca afecțiunea asociată să inducă un răspuns imun față de antigenul PLA2r. Ca atare, absența anticorpilor anti-PLA2r ar sugera puternic că NM, nu este primitivă, inclusiv în cazul pacienților cu neoplazii (De Vriese, Glassock et al. 2017, Khairallah and Bomback 2018).

În contrast, anticorpii anti-THSD7A sunt pozitivi la 2,5-5% pacienți cu NM primitivă, dar la 20% dintre pacienții cu NM para-neoplazică. Ca atare, seropozitivitatea THSD7A la un pacient cu nefropatie membranoasă sugerează existența unei neoplazii. Mai mult, în unele cazuri a fost demonstrată și producția de THSD7A de către tumora malignă (Hoxha, Beck et al. 2017).

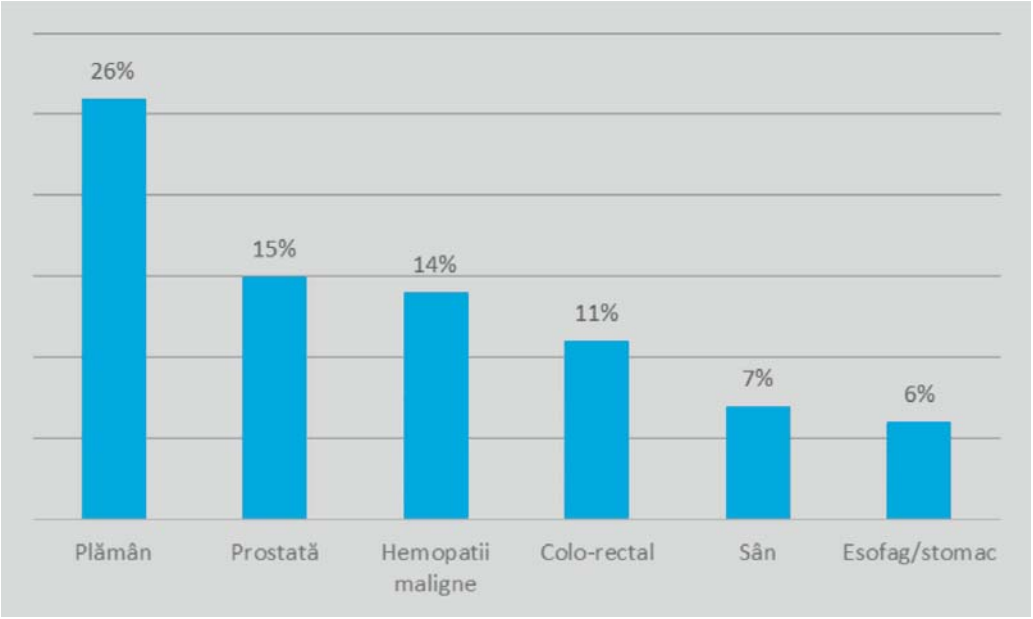
Trecvența pozitivării PLA2r, THSD7A și NELL-1
în nefropatia membranoasă primitivă și în cea paraneoplazică

	PLA2r†	**NELL-1†**	**THSD7A‡**
NM primitivă	≈80%	16%	2,5-5%
NM para-neoplazică*	16%	12%	20%
* procente din cei pozitivi	† anticorpi circulanți		‡ antigen

Recent, a fost descris un nou antigen, NELL-1, la 16,5% dintre pacienții cu NM primitivă investigați. Anticorpii circulanți anti-NELL-1 au fost investigați numai la un număr mic de pacienți, la care au fost prezenți. Neoplazii au fost diagnosticate la 12% dintre pacienții NELL-1 pozitivi, ceea ce sugerează o asociere mai curând coincidentală cu neoplaziile, asemănător PLA2r (Sethi, Debiec et al. 2020).

La pacientul nostru, anticorpii anti-PLA2r au fost negativi, ceea ce ar susține diagnosticul de nefropatie membranoasă para-neoplazică, având în vedere rata lor mare de pozitivare la pacienții cu NM primitivă. Testarea anticorpilor anti-THSD7A, care ar fi avut o oarecare specificitate pentru NM para-neoplazice, nu a fost disponibilă.

În concluzie, la pacientul în discuție, sindromul nefrotic are ca substrat nefropatia membranoasă para-neoplazică fără alte indicii de asociere cu neoplazia decât serologia PLA2r negativă, însă vârsta, sexul masculin, scăderea ponderală nejustificată (în prezența edemelor!) și faptul că era mare fumător indică un risc mare de cancer. Notabil, nu există protocoale de triaj oncologic la pacienții cu nefropatii glomerulare, tradițional considerându-se că în 80% din nefropatiile membranoase para-neoplazice cancerul este evident clinic la momentul diagnosticului, astfel încât acestor pacienți le este recomandat triajul utilizat în populația generală. Însă, recent au fost propuse protocoale de triaj oncologic la pacienți cu sindrom nefrotic, stratificate în funcție de riscul neoplazic (☞**Tabelul 2-I**) (Pani, Porta et al. 2016). În cazul nefropatiei membranoase, aprofundarea investigațiilor pentru depistarea unui cancer ocult este recomandată și în funcție de serologie, la pacienții cu serologie PLA2r negativă, respectiv THSD7A pozitivă este indicată extinderea investigării (De Vriese, Glassock et al. 2017, Plaisier and Ronco 2020). Astfel, în cazul prezentat extinderea investigației a permis diagnosticul unui carcinom pulmonar cu celulă mică. De altfel, cancerul pulmonar este relativ frecvent asociat cu nefropatia membranoasă **(Figura 1)** (Leeaphorn, Kue et al. 2014).



Frecvența cancerelor asociate cu nefropatia membranoasă
(Leeaphorn, Kue et al. 2014)

În acest caz, complexele imune pot fi formate local cu antigeni migrați subepitelial sau în circulație, cu depunere ulterioară în spațiul subepitelial.

În seria raportată de *Hohxa et al*, au existat câteva cazuri în care tumora era THSD7A pozitivă și tratamentul anti-neoplazic a remis sindromul nefrotic (Hoxha, Beck et al. 2017). Sunt raportate și cazuri de cancer pulmonar în care sindromul nefrotic s-a remis consecutiv tratamentului eficient al tumorii, ca și în cazul prezentat (Aytekin, Ozet et al. 2017). Însă, influența tratamentului cancerului asupra evoluției nefropatiei membranoase este greu de evaluat. Pe de o parte, este posibil ca să participe în patogenia NM, ceea ce nu este demonstrat, și îndepărtarea tumorii să amelioreze evoluția nefropatiei. Pe de altă parte, tratamentul anti-neoplazic are și acțiune imunosupresoare, ceea ce ar ameliora evoluția nefropatiei.

În concluzie, sindromul nefrotic și nefropatia membranoasă la pacienți vârstnici sunt asociate cu un risc mare de neoplazie ocultă. Riscul crește atunci cât serologia este negativă pentru PLAr2 sau pozitivă pentru THSD7A. De aceea, în aceste situații, evaluarea oncologică trebuie aprofundată.

BIBLIOGRAFIE CAZ CLINIC

Ahmad, S. B. and G. B. Appel (2020). "Antigens, antibodies, and membranous nephropathy: a decade of progress." Kidney Int **97**(1): 29-31.

Alnasrallah, B., J. F. Collins and L. J. Zwi (2017). "Malignancy in Membranous Nephropathy: Evaluation of Incidence." International Journal of Nephrology **2017**: 8409829.

Aytekin, A., A. Ozet, I. Bilgetekin, B. Ogut, A. Ciltas and M. Benekli (2017). "A case of membranous glomerulopathy associated with lung cancer and review of the literature." Molecular and clinical oncology **7**(2): 241-243.

De Vriese, A. S., R. J. Glassock, K. A. Nath, S. Sethi and F. C. Fervenza (2017). "A Proposal for a Serology-Based Approach to Membranous Nephropathy." J Am Soc Nephrol **28**(2): 421-430.

Herdman, R. C., R. Hong, A. F. Michael and R. A. Good (1967). "Light Chain Distribution in Immune Deposits on Glomeruli of Kidneys in Human Renal Disease." The Journal of Clinical Investigation **46**(2): 141-146.

Hoxha, E., L. H. Beck, Jr., T. Wiech, N. M. Tomas, C. Probst, S. Mindorf, C. Meyer-Schwesinger, G. Zahner, P. R. Stahl, R. Schöpper, U. Panzer, S. Harendza, U. Helmchen, D. J. Salant and R. A. Stahl (2017). "An Indirect Immunofluorescence Method Facilitates Detection of Thrombospondin Type 1 Domain-Containing 7A-Specific Antibodies in Membranous Nephropathy." J Am Soc Nephrol **28**(2): 520-531.

Khairallah, P. and A. Bomback (2018). "Membranous nephropathy and cancer in the era of PLA2R testing." Journal of Onco-Nephrology **2**(2-3): 50-55.

Leeaphorn, N., A. P. P. Kue, N. Thamcharoen, P. Ungprasert, M. B. Stokes and E. L. Knight (2014). "Prevalence of cancer in membranous nephropathy: a systematic review and meta-analysis of observational studies." Am J Nephrol **40**(1): 29-35.

Lefaucheur, C., B. Stengel, D. Nochy, P. Martel, G. S. Hill, C. Jacquot and J. Rossert (2006). "Membranous nephropathy and cancer: Epidemiologic evidence and determinants of high-risk cancer association." Kidney Int **70**(8): 1510-1517.

Murtas, C. and G. M. Ghiggeri (2016). "Membranous glomerulonephritis: histological and serological features to differentiate cancer-related and non-related forms." J Nephrol **29**(4): 469-478.

Orfila, C., J. Rakotoarivony, Y. Manuel and J. M. Suc (1988). "Immunofluorescence characterization of light chains in human nephropathies." Virchows Arch A Pathol Anat Histopathol **412**(6): 591-594.

Pani, A., C. Porta, L. Cosmai, P. Melis, M. Floris, D. Piras, M. Gallieni, M. Rosner and C. Ponticelli (2016). "Glomerular diseases and cancer: evaluation of underlying malignancy." Journal of nephrology **29**(2): 143-152.

Plaisier, E. and P. Ronco (2020). "Screening for Cancer in Patients with Glomerular Diseases." Clinical Journal of the American Society of Nephrology **15**(6): 886-888.

Sethi, S., H. Debiec, B. Madden, M. C. Charlesworth, J. Morelle, L. Gross, A. Ravindran, D. Buob, M. Jadoul, F. C. Fervenza and P. Ronco (2020). "Neural epidermal growth factor-like 1 protein (-NELL-1) associated membranous nephropathy." Kidney International **97**(1): 163-174.

Nefropatia membranoasă

Nefropatia membranoasă (NM) este cel mai frecvent substrat al sindromului nefrotic la adulți și cea mai frecventă glomerulopatie para-neoplazică (Bacchetta, Juillard et al. 2009). Prevalența raportată a cancerului a fost de 10% la pacienți cu nefropatie membranoasă, iar incidența neoplaziei la momentul diagnosticului NM a fost de două ori mai mare decât la persoane fără NM (Alnasrallah, Collins et al. 2017).

Riscul de neoplazie pare mai mare la cei peste 65 ani, la bărbați și la fumători. Neoplasmele solide mai frecvent asociate cu NM sunt: cancerul pulmonar, gastric, al prostatei, sânului, colonului și rinichiului, timoamele, iar dintre neoplaziile mieloide, sindroamele mielodisplazice și leucemia limfatică cronică.

Nefropatia membranoasă poate fi și o complicație rară (1%) a transplantului de celule stem hemato-formatoare, instalată la mai mult de 6 luni de la transplant, probabil ca expresie a bolii grefă versus gazdă cronice (Renaghan, Jaimes et al. 2020).

Patogenia pare, ca și în formele idiopatice, auto-imună, prin complexe imune, implicând antigene tumorale în tumorile solide. Însă, antigenele tumorale au fost evidențiate numai ocazional în complexe (Bacchetta, Juillard et al. 2009). În cazul mielodisplaziilor, patogenia pare legată de autoimunitatea țintind măduva osoasă anormală. De aceea, tratamentul vizează tumora în cancerele solide și imunosupresia în mielodisplazii.

Histopatologic, diferențele față de formele primitive de NM sunt mici: celularitate mezangială mai accentuată, eventual depozite și în mezangiu, nu numai subepiteliale, și dominanța în complexe a IgG1 și IgG2, în loc de IgG4. De aceea, absența IgG4 din depozite sugerează NM para-neoplazică (Cambier and Ronco 2012).

La momentul diagnosticului NM, cancerele erau simptomatice în 80% din cazuri. Riscul de apariție a neoplaziilor este mai mare în primul an după diagnostic, continuă să fie mare în primii 5 ani, dar pare să scadă ulterior. De aceea, este necesară evaluarea oncologică - TC pulmonar la fumători, hemoragii oculte, tact prostatic și vaginal, dozarea PSA, examenul sânului, mamografie - la momentul diagnosticului NM și în primii 5 ani după.

Modul nefrologic de prezentare a NM para-neoplazice nu are particularități: sindrom nefrotic - proteinurie >3,5g/zi, albumină serică <3,5g/dL, RFG normală, rar hematurie microscopică (25%). Absența anticorpilor anti-PLA2r (anti-receptori ai fosfolipazei 2) este utilă pentru diferențierea de NM primitivă, deoarece frecvența pozitivării anticorpilor anti-PLA2r este peste 80% în NM primitivă și de numai 16% în cea para-neoplazică. Mai recent, anticorpii care recunosc proteina 7A conținând domeniul asemănător trombospondinei tip 1 (THSD7A) au avut o frecvență mai mare în NM para-neoplazică decât în cea primitivă (20% vs. 2,5-5%) (De Vriese, Glassock et al. 2017, Khairallah and Bomback 2018) și, în unele cazuri, a fost evidențiată producția de THSD7A de către tumora malignă (Hoxha, Beck et al. 2017). De aceea, sero-negativitatea anti-PLA2r și sero-pozitivitatea anti- THSD7A ridică,

la un pacient cu NM, suspiciunea de NM para-neoplazică (☜ **Caz clinic – sindrom nefrotic para-neoplazic**).

Tratamentul neoplaziei originare a ameliorat proteinuria, iar creșterea proteinuriei a însoțit recidiva cancerului. În alte cazuri, când proteinuria a persistat după tratamentul eficient al tumorii, corticoterapia a remis proteinuria.

Caz clinic 2.2– Sindrom nefrotic la o pacientă cu limfom malign non-Hodgkin

Bogdan Obrișcă, Gener Ismail

O pacientă în vârstă de 35 de ani, este evaluată pentru anasarcă (edeme importante ale membrelor inferioare, ascită, revărsat lichidian pleural).

Anamneza. Cu 6 luni anterior, pacienta a fost evaluată în clinica de hematologie, pentru o formațiune tumorală latero-cervicală. Tomografia computerizată a decelat un voluminos bloc adenopatic (5,8/5,4/6,7 cm) în mediastinul superior și regiunea latero-cervicală stângă, precum și multiple adenopatii (supraclaviculare, jugulo-carotidian bilateral, axilar bilateral și para-traheal). Examenul biopsiei (inclusiv imunohistochimie) stabilește diagnosticul de limfom malign non-Hodgkin difuz cu celulă B mare.

Pacienta a început chimioterapia, inițial 6 serii de R-CHOEP (rituximab, ciclofosfamidă, doxorubicină, vincristină, etopozid și dexametazonă) și, ulterior, 2 serii de R-ESHAP (rituximab, metilprednisolon, etopozid, cisplatin, citarabină).

La 4 luni de la diagnostic, pacienta dezvoltă edeme, hipoalbuminemie (albumină serică 1,9g/dL) și proteinurie (18,6g/24 ore).

Simptomatologie. La momentul evaluării pacienta era afebrilă, cu edeme importante (membre inferioare, perete abdominal), polipneică (SaO2 de 92% în aer atmosferic), cu murmur vezicular abolit în treimea inferioară a ambelor câmpuri pulmonare, PA

Hemogramă	
Hb (12-18g/dL)	8,1
Leucocite (4000-10 000/mm^3)	3280
Neutrofile (45-75%)	62%
Trombocite (150 000-400 000/mm^3)	180 000
Inflamație	
VSH (2-20mm/oră)	40
PCR (0-8mg/L)	5
Biochimie	
Albumină serică (3,8-5,3mg/dL)	2
Colesterol total (120-220mg/dL)	380
Trigliceride (50-150mg/dL)	250
Creatinină serică (0,6-1,2mg/dL)	0,9
Uree serică (10-50mg/dL)	20
Explorări imunologice	
C3 (N 90-120mg/dL)	91
C4 (N 10-40mg/dL)	18
Factor reumatoid (N <14UI/mL)	11,5
Crioglobuline	Absent
Anticorpi anti-nucleari	Negativ
Anticorpi anti-VHC	Absent
Antigen HBs	Absent
Examen de urină	
Volum	1500
Densitate	1020
Proteine	18 g/zi
Sediment urinar	
• Hematii (N <5/mm^3)	80
• Leucocite (N <10/mm^3)	6
• Cilindri (N 0/mm^3)	0
ECG, ecocardiografie - fără modificări	
Ecografie renală - Rinichi simetrici, 10/5cm, IP 2 cm, fără dilatație de căi urinare	

117/90mmHg, frecvență cardiacă de 100, abdomen destins de volum prin lichid de ascită.

Explorările paraclinice au arătat funcție renală normală (creatinină serică 0,9mg/dL, eRFG 96mL/min), sindrom nefrotic sever (albumină serică 2g/dL și proteinurie 18g/24 ore), însoțit de hematurie microscopică (80 hematii/mmc, hematii dismorfe). Hemograma evidențiază leucopenie (3.280 leucocite/mmc) și anemie normocromă, normocitară (hemoglobină 8,1g/dL).

Complementul (C3, C4), testele imunologice (ANA, ANCAp și ANCAc, anticorpi anti-MBG, crioglobuline, factor reumatoid, anticorpi anti-PLA2r) și serologia calitativă virală (VHB, VHC, HIV, CMV, EBV) au fost negative.

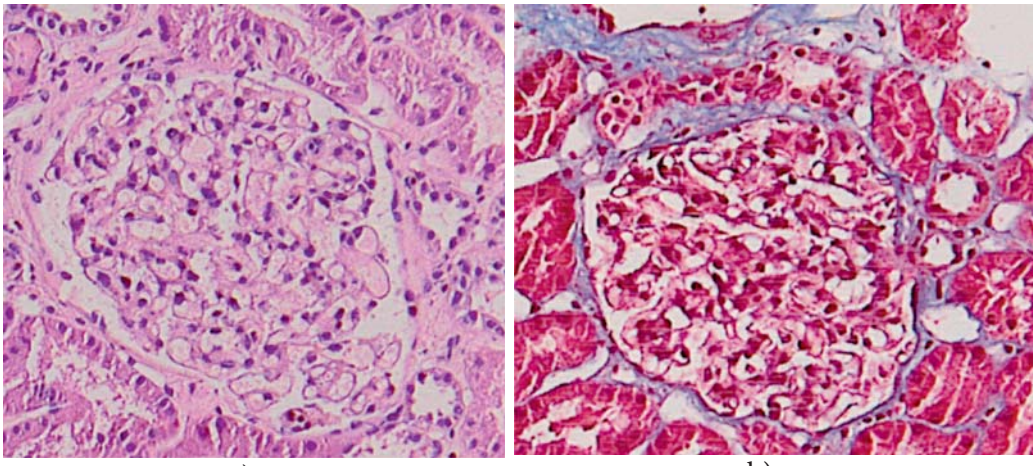
Diagnostic. Asocierea de proteinurie importantă (18g/24 ore) cu hipoalbuminemie (2g/dL), indică un sindrom nefrotic. Având în vedere debutul sindromului nefrotic după diagnosticul bolii hematologice se ridică suspiciunea unei nefropatii cu leziuni glomerulare minime sau unei nefropatii membranoase asociate limfomului malign non-Hodgkin.

Pentru stabilirea substratului a fost efectuată puncție biopsie renală. Au fost examinați 12 glomeruli, cu aspect optic normal, fără leziuni proliferative. Nu au fost identificate leziuni de atrofie tubulară sau fibroză interstițială.

Imunofluorescența a fost negativă pentru albumină, IgA, IgG, IgM, C3c, C1q, lanțuri ușoare λ și κ.

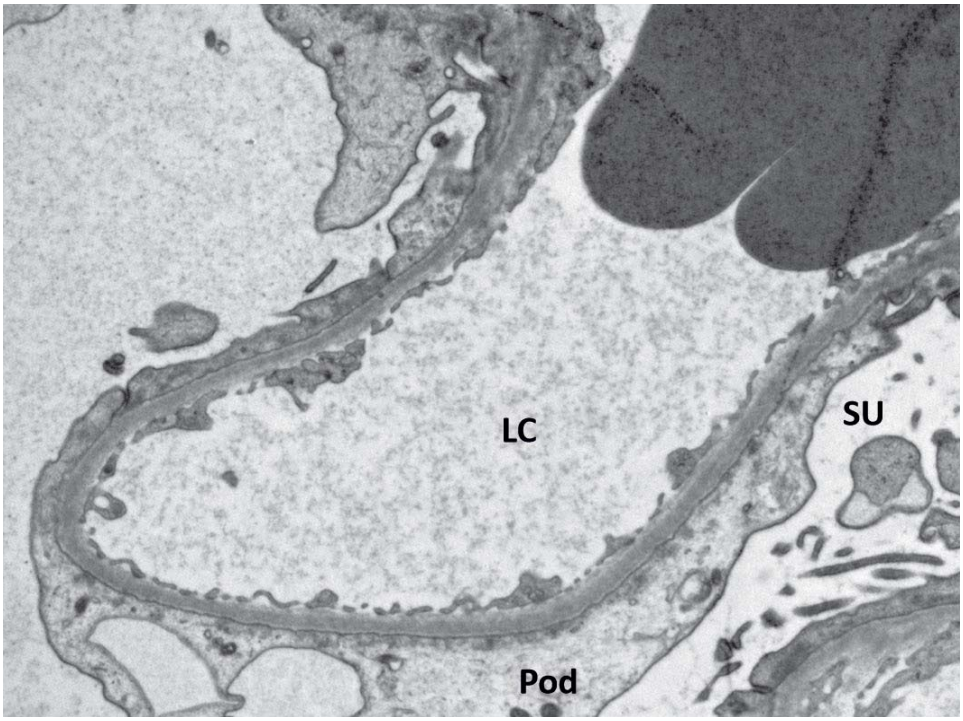
În ME, glomeruii examinați aveau membrana bazală glomerulară cu structura omogenă și endoteliile cu fenestrații păstrate. Podocitele prezintă pierderea polarității, formare de microvili în spațiul urinar și ștergerea extensivă a pedicelelor. Nu au fost identificate depozite dense.

Modificările histologice susțin diagnosticul de nefropatie cu leziuni glomerulare minime.



a) b)

MO a) (colorație hematoxilină eozină), b) (colorație tricrom Masson): glomerul cu aspect optic normal; hipercelularitate mezangială și expansiune a matricei mezangiale moderate.



c)

c) ME: Ștergere extensivă a proceselor pediculate ale podocitelor. LC – lumen capilar; Pod – podocit; SU – spațiu urinar

Diagnostic: Limfom malign non-Hodgkin difuz cu celulă B mare. Nefropatie cu leziuni glomerulare minime para-neoplazică.

Tratament. Tratamentul edemului nefrotic, retenția de apă fiind severă, a constat în reducerea aportului de sare, în asociere cu diuretice de ansă (furosemid) și diuretice cu acțiune în tubul distal (hidroclorotiazidă, amilorid).

Tratamentul patogenic a inclus metilprednisolon, în doză inițială de 32 mg/zi pe cale orală.

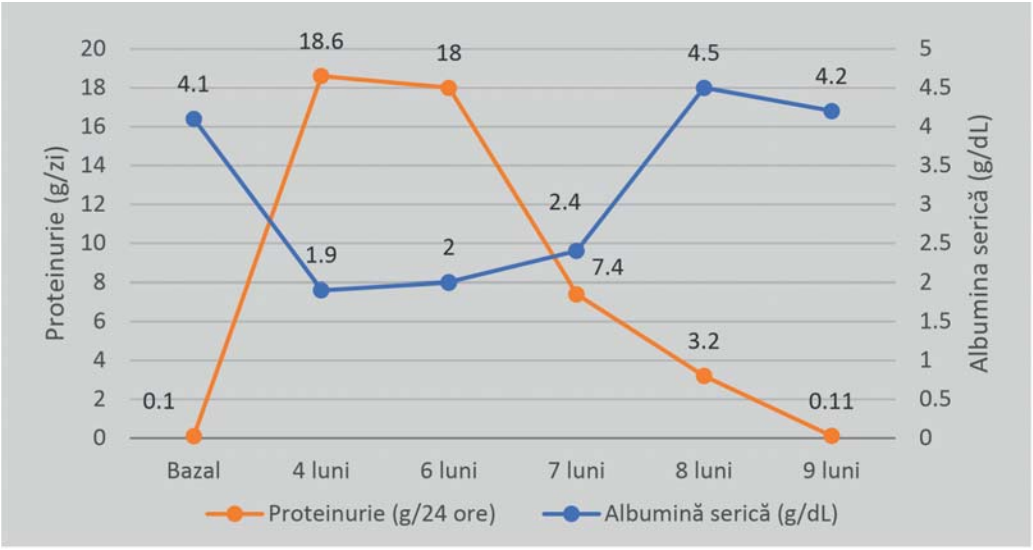
La două luni de la inițierea corticoterapiei (6 luni de la momentul diagnosticului limfomului non-Hodgkin), a fost efectuat auto-transplant de celule stem hematopoietice.

Evoluție. La 2 luni de la inițierea corticoterapiei, sindromul nefrotic persistă. După auto-transplantul de celule stem, proteinuria se ameliorează semnificativ, iar după 3 luni, se obține remisiunea clinică completă a sindromului nefrotic. Ulterior, nu au existat recăderi ale sindromului nefrotic.

Discuții. Nefropatia cu leziuni glomerulare minime (NLGM) este o podocitopatie exprimată clinic prin sindrom nefrotic sever și histologic, de absența leziunilor glomerulare și a depozitelor imune la în microscopie optică, respectiv imunofluorescență și de ștergerea extensivă a proceselor pediculate ale podocitelor la examenul în microscopie electronică (Vivarelli et al. 2017). Deși în marea majoritate a cazurilor este o afecțiune idiopatică, au fost descrise cazuri asociate cu neoplazii, boli sistemice, medicamente sau diverse atopii (Vivarelli et al. 2017).

Nefropatia cu leziuni glomerulare minime este cea mai frecventă glomerulopatie asociată bolilor limfoproliferative, preponderent cu limfomul Hodgkin, în timp ce asocierea cu limfomul malign non-Hodgkin este rară (V. Audard et al. 2006; Kofman et al. 2014).

Patogenia NLGM rămâne incomplet elucidată, cea mai vehiculată ipoteză presupunând o dereglare a activității limfocitelor T cu producția unor factori de permeabilitate circulanți, care mediază injuria podocitară (Ahn and Bomback 2020). Printre potențialii candidați se numără hemopexina, CTLC-1 (*cardiotrophin-like cytokine 1*), IL-13, ANGPTL-4 (*angiopoietin-like 4*), suPAR (*soluble urokinase-type plasminogen activator receptor*). Mulți dintre acești mediatori sunt incriminați și în patogenia glomerulosclerozei focale și segmentare, sugerând mecanisme patogenice comune NLGM – glomeruloscleroză focală și segmentară. Însă, acest aspect nu a fost pe deplin clarificat (Vivarelli et al. 2017).



Primele date care susțin implicarea limfocitului T în patogenia NLGM și asocierea cu limfomul Hodgkin, provin din anii 70', când a fost documentată remisiunea sindromului nefrotic la un pacient cu limfom Hodgkin în urma unei infecții cu virusului rubeolei, agent care inhibă activitatea limfocitelor T (Ahn and Bomback 2020). În cazul asocierii cu limfomul Hodgkin, sindromul nefrotic din NLGM este corticodependent sau corticorezistent, remisiunea clinică fiind obținută mai curând prin tratamentul bolii limfoproliferative (V. Audard et al. 2006).

Mai mult, apariția NLGM a fost asociată într-o proporție importantă de cazuri cu recăderea limfomului, ceea ce susține o relație patogenică între cele două entități (V. Audard et al. 2006). A fost demonstrat că în cazul pacienților cu NLGM și limfom Hodgkin există o supra-expresie a proteinei *c-mip* atât la nivelul podocitelor, cât și la nivelul celulelor Hodgkin/Reed-Sternberg (Vincent Audard et al. 2010). Proteina *c-mip* interferă cu semnalizarea intracelulară podocitară, determinând dezorganizarea citoscheletului și ștergerea proceselor pediculate (Vivarelli et al. 2017).

Glomerulopatii asociate cu limfomul malign non-Hodgkin
(Da'As et al. 2001; Kofman et al. 2014; Kowalewska et al. 2011)

Tipul afectării glomerulare	Număr pacienți raportați în literatură (N=63)
Nefropatie cu leziuni glomerulare minime	38% (24)
Glomerulonefrită membrano-proliferativă	17% (11)
Nefropatie cu depozite mezangiale de IgA	14% (9)
Glomerulonefrită cu evoluție rapid progresivă	11% (7)
Nefropatie membranoasă	10% (6)
Glomeruloscleroză focală și segmentală	6% (4)
Amiloidoză AL (cu lanțuri ușoare)	2% (1)
Glomerulopatie fibrilară	2% (1)

Asocierea NLGM cu limfomul non-Hodgkin este mult mai rară comparativ cu limfomul Hodgkin, iar patogenia nu a fost încă elucidată. În cea mai mare serie de cazuri, au fost incluși 18 pacienți la care diagnosticul histologic de NLGM a fost anterior (n=4, la un interval mediu de 15 luni), concomitent (n=10) sau ulterior (n=4, la un interval mediu de 25 de luni) diagnosticului limfomului non-Hodgkin (Kofman et al. 2014). Pacienții tratați cu corticosteroizi în monoterapie au recăzut mult mai frecvent comparativ cu pacienți care au fost tratați cu corticosteroizi în asociere cu chimioterapie (77,8% vs. 25%). În cazul prezentat, debutul sindromului nefrotic a fost la 4 luni de la diagnosticul limfomului. Deși în această perioadă pacienta fost tratată cu chimioterapie (6 serii de R-CHOEP și 2 serii de R-ESHAP) și cu corticosteroizi de la momentul diagnosticului NLM, remisiunea completă a fost obținută numai după auto-transplantul de celule stem, ceea ce susține legătura patogenică între cele două entități. După auto-transplant, nici limfomul, nici NLGM, nu recăzut.

În concluzie, NLGM apare cu o frecvență variabilă în contextul altor patologii. În cazul bolilor limfo-proliferative, relația temporală dintre cele două entități și răspunsul clinic al NLGM numai după remisiunea limfomului sugerează că asocierea nu este una coincidentală, ci una cauzală.

BIBLIOGRAFIE CAZ CLINIC

Ahn, Wooin, and Andrew S. Bomback. 2020. "Approach to Diagnosis and Management of Primary Glomerular Diseases Due to Podocytopathies in Adults: Core Curriculum 2020." *American Journal of Kidney Diseases* 75(6): 955–64. https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2019.12.019.

Audard, V. et al. 2006. "Minimal Change Nephrotic Syndrome and Classical Hodgkin's Lymphoma: Report of 21 Cases and Review of the Literature." *Kidney International* 69(12): 2251–60. http://dx.doi.org/10.1038/sj.ki.5000341.

Audard, V. et al. 2010. "Occurrence of Minimal Change Nephrotic Syndrome in Classical Hodgkin Lymphoma Is Closely Related to the Induction of C-Mip in Hodgkin-Reed Sternberg Cells and Podocytes." *Blood* 115(18): 3756–62.

Da'As, Nael et al. 2001. "Kidney Involvement and Renal Manifestations in Non-Hodgkin's Lymphoma and Lymphocytic Leukemia: A Retrospective Study in 700 Patients." *European Journal of Haematology* 67(3): 158–64.