

LBRIS

We know
books

Gabriel Mircescu

Gener Ismail

Cristina Căpușă

Iuliana Andreiana

Andreea Andronesi

Gabriela Lupușoru

NEFRO ONCOLOGIE



EDITURA MEDICALĂ

București 2021

PREFATĂ	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 ANDRONEȘI, GENER ISMAIL, GABRIEL MIRCESCU	27
Glomerulopatiile para-neoplazice	27
Cristina Căpușă	27
Caz clinic 2.1 - Sindrom nefrotic paraneoplazic	30
Ana Maria Mehedinți	30
Nefropatia membranoasă	36
Caz clinic 2.2- Sindrom nefrotic la o pacientă cu limfom malign non-Hodgkin	37
Bogdan Obrișcă, Gener Ismail	37
Nefropatia cu leziuni glomerulare minime	42
Alte glomerulopatii para-neoplazice	42
Microangiopatia trombotică para-neoplazică	43
Cristina Căpușă	43
Nefropatii determinate de discraziile plasmocitare	44
Andreea Androneși, Gener Ismail, Gabriel Mircescu	44
Paraproteinele	44
Afecțarea rinichiului în gamapatiile monoclonale	47
Afecțarea 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	54
Otilia Popa	54
Amfifilozii cu sediment monoclonale libere	59
Glomerulonefrite difuze monoclonale	64
Glomerulonefrite difuze monoclonale	65
Glomerulonefrite crioglobulinemice monoclonale	65
Nefropatii cu indurii sau cu cristale	66
Caz clinic 2.4 - Înjurie acută a rinichiului la un pacient cu proteinurie nefrotică și anemie	67
Otilia Popa, George Terinte-Balcan	67

Nefropatia distală cu cilindri cristalini monoclonali	71
Nefropatia 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/intrerupere 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 <i>Eastern Cooperative Oncology Group</i> [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 osmolității 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
Redistribuirea 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 Mehedinti	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-TxCSSH pre-renală	407
Sindromul de obstrucție a sinusoidelor hepatice.....	407
Sindromul de grefare (<i>Engraftment syndrome</i>)	409
Caz clinic 16.1: Injurie renală acută la un pacient cu allotransplant medular	
Alexandra Vornicu, Bogdan Sorohan, Bogdan Obrisca, 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-TxCSSH 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

IRPIS | We know 18. ÎNJURIA 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 Mindruș, 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 PACIENȚII 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 Frațiță, 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



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 funcției rinichiului care au o durată mai mare de 3 luni și influențează 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 >150 mg/zi)
- Anomalii ale sedimentului urinar (hematurie, cilindri hematici etc.)
- Anomalii electrolitice, acido-bazice sau metabolice datorate disfuncțiilor tubulilor 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/ $1,73$ m² (insuficiență renală)

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

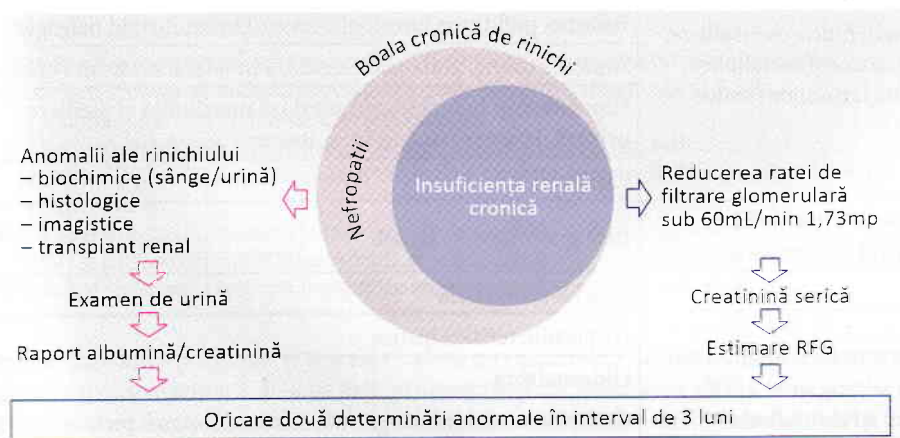


Figura 1-1. Boala cronică de rinichi. RFG: rata filtrării glomerulare

Elementele utilizate curent în practică pentru diagnosticul BCR sunt:

• **Examenul urinei cu bandeletă reactivă** pentru leziunea rinichiului. Proteinuria ≥ 1 (≥ 300 mg/L) indică, dacă persistă peste 3 luni, leziunea rinichiului. Albuminuria ≥ 1 (≥ 150 mg/L) indică leziunea rinichiului cu mai multă precizie decât proteinuria, dar bandelele reactive pentru albumină sunt mai scumpe și nu sunt larg disponibile. N.B. Dacă

proteinuria/albuminuria este prezentă, ea trebuie dozată: fie într-un eșantion 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, pacienții cu transplant renal sunt considerați a avea BCR, chiar în absența indicatorilor de leziune a rinichiului și când funcția renală este normală.

• **Rata estimată a filtrării glomerulare (eRFG)** mai mică de 60mL/min, pentru insuficiența renală. Estimarea ratei filtrării glomerulare se face plecând de la determinarea creatininei serice, vârsta, sexul și 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 creșteri mai mari de 30% pot indica Injurie acută a rinichiului) și a doua oară după 1-2 luni pentru a afirma cronicitatea.

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

Indicator	Comentarii/Semnificație clinică
Albuminuria >30mg/zi (Proteinurie peste 150mg/zi)	Leziunea rinichiului
Anomalii ale sedimentului urinar	Hematurie microscopică - hematii dismorfice/glomerulopatie
	Cilindri hematici/glomerulonefrite proliferative
	Cilindri leucocitari/ pielonefrite sau alte nefropatii interstițiale
	Alți cilindri (epiteliali, granuloși, ceroși)/nefropatii diverse (nespecifi)
	Corpi grăsoși/ proteinurie nefrotică (glomerulopatie)
Anomalii hidro-electrolitice, acido-bazice și 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 și pierdere urinară de magneziu/sindrom Bartter (Gitelman)
	Cistinurie
Leziuni ale rinichiului la examenul histopatologic	Presupune biopsie renală
Leziuni structurale ale rinichiului evidențiate prin explorări imagistice	Polichistoza renală
	Displaziile renale chistice
	Hidronefroza
	Cicatrice corticale sau asociate infarctului renal, pielonefritei și/ 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 acurateții 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/>):

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

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 bandetă 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+
Categoriile eRFG (mL/min)	G1	>90	12	12	6
	G2	60-89	12	12	6
	G3a	45-59	12	6	■
	G3b	30-44	6	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 (vezi **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-steroidice; 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 (analgice, 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

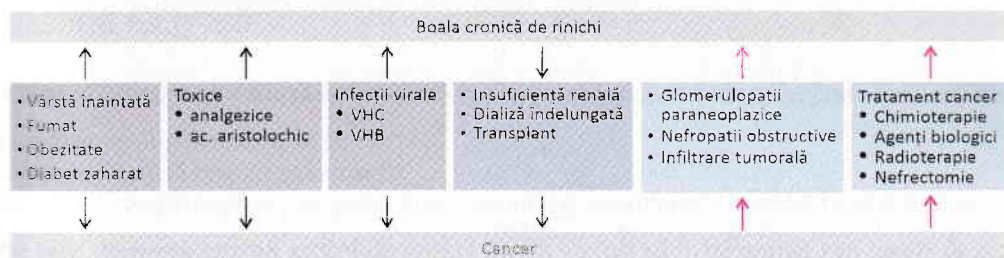


Figura 1-2. Relațiile dintre cancer și Boala cronică de rinichi.
ac.: acid; VHC: virusul hepatitei C; VHB: virusul hepatitei B.

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 Căpușă, 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 reparația 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). Cancerul uro-genital (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).

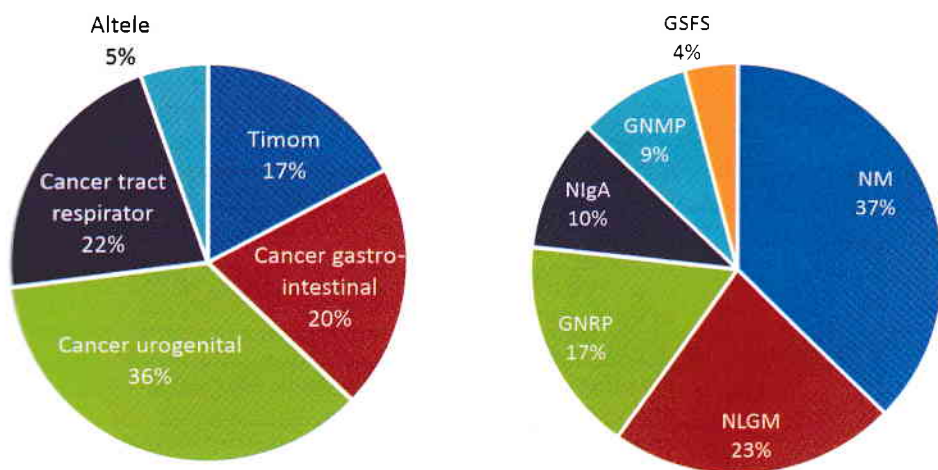


Figura 2-1. Stânga: Ponderea tipurilor de cancer raportate în asociere cu glomerulopatii para-neoplazice (N=237); Dreapta: Ponderea tipurilor de glomerulopatii asociate neoplaziilor solide (N=237) (Bacchetta, Juillard et al. 2009)

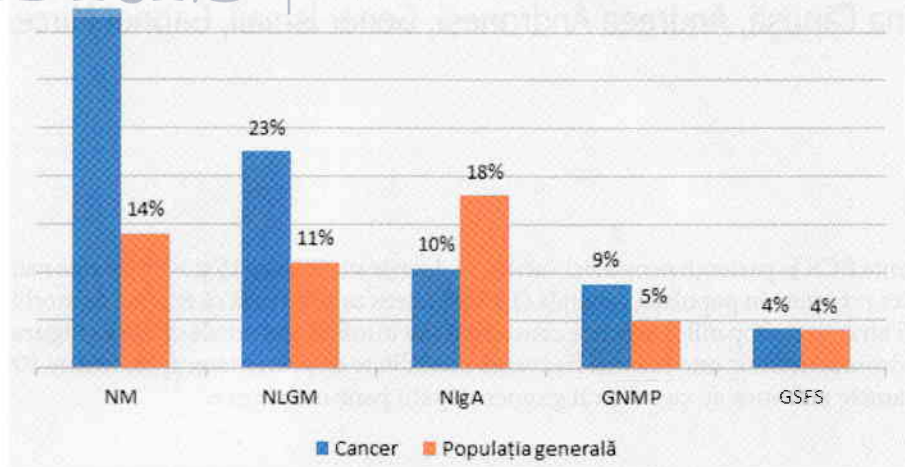


Figura 2.2. Ponderea tipurilor de glomerulopatii asociate neoplaziilor solide (N=237) și primitive în populația generală (N=985). GNMP - glomerulonefrite membrano-proliferative; GNRP - glomerulonefrite rapid progresive; GSFS - glomeruloscleroză focală și segmentară; NlgA - nefropatie cu depozite mezangiale 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 biptic, 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)

Teste de nivel secund (dacă cele de nivel primar sunt negative)	Femei:
	Examen ginecologic (în caz de suspiciune, ecografie trans-vaginală)
	Test Papanicolau
	Ecografie mamară ± mamografie
	Cistoscopie, dacă există hematurie izomoră persistentă, fără cauză aparentă
	Bărbați:
	Examen fizic urologic, inclusiv tact rectal
	Dozarea antigenului specific prostatic (PSA)
	Ecografie trans-rectală a prostatei cu biopsie, dacă precedentele ridică suspiciuni
	Cistoscopie, dacă există hematurie izomoră persistentă, fără cauză aparentă
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): - Fumători - Consumatori de alcool - Vârsta >60 ani - Evenimente trombo-embolice - Terapie IS îndelungată - Infecții cronice virale (VHB, VHC, HIV) - Indicii histologice renale (doar pentru nefropatia membranoasă)	- 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 hepatice B și C) - Suspiciune mare de nefropatie membranoasă secundară în caz de: - depozite electrono-dense mezangial sau subendotelial - mai mult de 8 leucocite per glomerul - prevalența depozitelor de IgG1, IgG2 sau IgG3 la imunofluorescență - absența anticorpilor anti-PLA2r1 - prezența anticorpilor anti-THSD7A
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	

- 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.