

Bolile Renale si Fibroza Chistica

Martin Walshaw MD FRCP

Director, Clinica de Fibroza Chistica pentru Adulti din Liverpool
Liverpool, UK

Martin Ledson BSc MD FRCP

Medic, Clinica de Fibroza Chistica pentru Adulti din Liverpool
Liverpool, UK

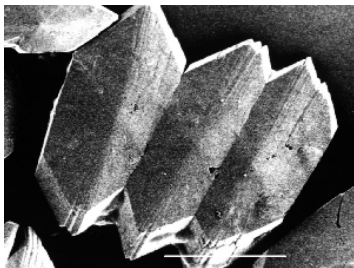
Functia Renala

Functia rinichilor este aceea de a elimina produsii reziduali si de a regla nivelul de lichide din organism. Fiecare rinichi este format din milioane de unitati functionale (denumite nefroni), dintr-un ghem de celule specializate (glomeruli) care filtreaza lichidele din sange si le trec in tubulii renali, ale caror celule filtreaza mai departe si excreta substantele chimice, inainte ca fluidele sa treaca in tubul colector sub forma de urina. Se credea, pana acum, ca rinichii sunt organe care nu sunt afectate de fibroza chistica, in ciuda faptului ca proteina anormala CFTR este exprimata in tubulii renali.

Calculii renali

Exista unele dovezi ca, la pacientii cu fibroza chistica, calculii renali sunt frecvent intalniti, datorita nivelului mare de oxalati care sunt absorbiti prin peretele intestinal in sange si apoi sunt excretati la nivelul rinichilor. Oxalatii se pot concentra in urina si pot precipita, formand mici calculi, in special in perioadele de deshidratare.

Cristale de Oxalati



Calcul Renal din Oxalat



Boala Renala si Tratamentul in FC

Mai recent, boala renala a intrat in atentia specialistilor pentru FC, nu ca manifestare primara a bolii, ci ca rezultat al tratamentului. Majoritatea persoanelor afectate de FC au nevoie de medicamente pentru a trata boala la nivelul altor parti ale organismului, iar un numar mare din aceste medicamente sunt excretate din organism la nivelul rinichilor. Din nefericire, unele medicamente pot distruge celulele sensibile ale tubulilor renali (sunt nefrotoxice), cum ar fi medicamentele anti-inflamatorii nesteroidiene sau medicamentele imunosupresoare, cum ar fi ciclosporina utilizata dupa transplantul de organe.

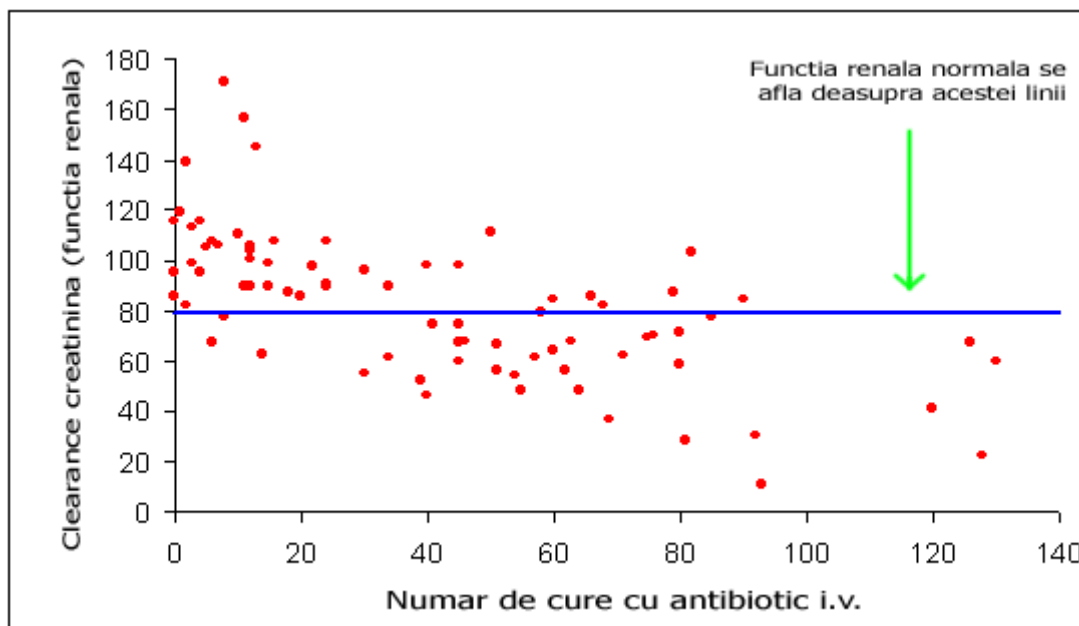
Si unele grupe de antibiotice sunt recunoscute a avea un efect toxic acut asupra rinichilor, in special aminoglicozidele (ca tobramicina), colomicina. De obicei, aceste deteriorari renale acute sunt reversibile, dar utilizarea pe termen lung a acestor medicamente pot declansa boala, prin diminuarea numarului de nefroni functionali. Am aratat intr-un studiu recent ca unii pacienti adulti cu FC au avut episoade de insuficienta renala acuta¹, rezultate in urma tratamentelor cu antibiotice pentru infectiile pulmonare, iar probleme similare au fost descrise si la copii².

Masurarea Functiei Renale

Deoarece rinichii au o cantitate mare de nefroni de rezerva, asemenea deteriorari pot deveni evidente numai dupa expunerea prelungita la astfel de agenti, cand un numar mare de nefroni sunt afectati si rezerva se epuizeaza. Tehnicile normale de masurare a functiilor renale (simple teste de sange) nu pot detecta lipsa nefronilor de rezerva: este necesara utilizarea unor tehnici de masurare directa a capacitatii rinichilor de a excreta anumite substante chimice. Cea mai buna modalitate de a realiza aceasta este de a utiliza izotopi radioactivi, care sunt eliminati din organism la nivelul rinichilor, dar asemenea teste sunt scumpe, dureaza mult si presupune iradierea.

O metoda mult mai folosita in practica clinica este de a utiliza capacitatea rinichilor de a elimina o proteina (creatinina) produsa in organism la nivel muscular.

Creatinina este eliminata din organism doar la nivelul rinichilor si printr-un proces de filtrare glomerulara simpla. Testul de clearance al creatininei, care compara cantitatea de creatinina din urina/24 ore cu cea din sange, reprezinta o metoda de masurare cu acuratete a functiei renale. Am studiat clearance-ul creatininei la 80 pacienti cu FC³ si am constatat ca 47% din acestia au un clearance al creatininei foarte scazut – adica la ei exista dovada deteriorarii renale. Intr-adevar, acest lucru se corela foarte bine cu terapia de lunga durata cu antibiotice nefrotoxice, in special cu aminoglicozide administrate pe cale intravenoasa (i.v). Aceste antibiotice se administreaza in cazul exacerbarilor pulmonare la pacientii cu FC care au *Pseudomonas aeruginosa*. Desi colomicina administrata i.v. are efect nefrotoxic, acesta a devenit evident numai la administrarea combinata a colomicinei cu tobramicina.





Din nefericire, aminoglicozidele reprezinta una dintre cele mai puternice grupe de antibiotice care sunt disponibile pentru a trata *Pseudomonas aeruginosa*, bacterie ce provoaca infectii la majoritatea pacientilor cu FC, in diferite momente ale vietii lor (majoritatea adultilor prezinta infectii cronice), iar utilizarea acestora este inevitabila. De aceea, recomandam utilizarea aminoglicozidelor numai la pacientii la care este absolut necesar, si, daca este posibil, numai in perioadele de exacerbare pulmonara acuta. Unele spitale de pediatrie administreaza antibiotice pacientilor i.v. la fiecare 3 luni pentru prevenirea infectiilor pulmonare: recomandam, acolo unde este posibil, sa nu se foloseasca aminoglicozidele. In plus, recomandam sa se evite utilizarea aminoglicozidelor i.v. in combinatie cu colomicina i.v. Din informatiile pe care le avem, nu exista antibiotice care, administrate pe termen lung in aerosoli (cum ar TOBI[®]), au un efect de deteriorare a rinichilor.

Aminoglicozidele sunt eficiente numai daca concentratia lor sangvina depaseste un anumit nivel, dar efectele toxice asupra rinichilor sunt corelate cu expunerea totala a nefronilor. Astfel, efectul bactericid al antibioticelor poate fi maximizat si deteriorarea rinichilor poate fi minimizata prin administrarea aminoglicozidelor in bolus – administrarea clasica era de 3 doze bolus pe zi. Recent s-a demonstrat ca, administrarea unei singure doze pe zi, este eficienta pentru tratamentul exacerbatiilor, dar este mai putin nefrotoxica la copii⁴. In orice caz, oricare dintre variante se foloseste, este important sa se masoare nivelul sangvin al aminoglicozidelor pentru a fi sigur ca antibioticul se foloseste in cantitatea suficienta pentru obtinerea efectului bactericid, in timp ce efectele toxice sunt minimizate.

Am constatat ca, la pacientii cu FC care primesc frecvent antibiotice i.v., masurarea functiei rinichilor este importanta. Dar, testul de clearance al creatininei necesita colectarea urinei timp de 24 de ore, ceea ce consuma timp, iar la copii mici este posibil ca acest test nu se poata realiza. Exista unele formule de calcul create pentru a permite evaluarea functiei renale – toate acestea au la baza compararea nivelului sangvin al creatininei cu diferiti parametrii, cum ar fi greutatea, varsta, sexul. Intre aceste formule, cea mai des utilizata este formula Cockroft Gault si, mai recent, sunt utilizate formulele MDRD si eMDRD. Ele sunt folosite pentru studierea functiei rinichilor la pacientii non-FC cu insuficienta renala cronica pentru evaluarea dozarii medicamentelor la pacientii adulti. Toate aceste formule presupun ca fiecare persoana are o masa musculara normala si un status nutritional normal, ceea ce nu este cazul pacientilor cu FC, in special a celor foarte afectati de aceasta boala, ce necesita administrarea repetata de antibiotice.

Am studiat un grup de pacienti adulti cu FC la care s-a efectuat testul clasic de clearance al creatininei pentru masurarea functiei renale si s-a facut comparatia cu rezultatele obtinute prin utilizarea unor formule de estimare a functiei renale⁵. Am constatat ca toate formulele utilizate pentru estimarea functiei renale au dus la obtinerea unor rezultate eronate, iar cele mai eronate rezultate s-au obtinut la pacientii cu functia renala cea mai afectata. Din acest lucru, am concluzionat ca, la pacientii cu FC, nu sunt potrivite metodele ce utilizeaza formulele pentru estimarea functiei renale, ci trebuiesc utilizate alte metode.

1. [Al-Aloul M, Miller H, Stockton P, Ledson MJ, Walshaw MJ.](#) Acute renal failure in CF patients chronically infected by the Liverpool epidemic *Pseudomonas aeruginosa* strain (LES). *J Cyst Fibros.* 2005 4(3):197-201.
2. Drew JH, Watson AR, Evans JH, Smyth AR. Antibiotics and acute renal failure in children with cystic fibrosis. *Paediatric Perinatal Drug Therapy* 2002;5:65-67
3. [Al-Aloul M, Miller H, Alapati S, Stockton PA, Ledson MJ, Walshaw MJ.](#) Renal impairment in cystic fibrosis patients due to repeated intravenous aminoglycoside use. [Pediater Pulmonol.](#) 2005 Jan;39(1):15-20.



4. [Smyth A, Tan KH, Hyman-Taylor P, Mulheran M, Lewis S, Stableforth D, Knox A; TOPIC Study Group.](#) Once versus three-times daily regimens of tobramycin treatment for pulmonary exacerbations of cystic fibrosis - the TOPIC study: a randomised controlled trial. *Lancet* 2005 Feb 12-18;365(9459):573-8.
5. [Al-Aloul M, Jackson M, Bell G, Ledson M, Walshaw M.](#) Comparison of methods of assessment of renal function in cystic fibrosis (CF) patients. *J Cyst Fibros.* 2006 Jun 24; [Epub ahead of print]

Translated by: Georgiana Nitu
E-mail: georgiananitu@rdslink.ro