

# NEFROPATIA MEMBRANOASĂ ASOCIATĂ CU CONSUMUL DE ANTIINFLAMATORII NESTEROIDIENE

G. Popescu\*, Marina Ergheliegiu\*\*

## REZUMAT

În mod clasic, sindromul nefrotic (SN) cauzat de administrarea de antiinflamatorii nesteroidiene (AINS) era atribuit glomerulonefritei cu leziuni minime. Cu toate acestea, s-a evidențiat că și nefropatia membranoasă (NM) însoțită de SN poate fi o consecință a utilizării de AINS; deoarece întreruperea administrării lor determină normalizarea rapidă și completă a funcției renale, anamneza pacienților cu NM trebuie să insiste asupra acestei posibilități etiologice. Abuzul de AINS sporește importanța acestei probleme.

**Cuvinte cheie:** AINS - sindrom nefrotic, nefropatie membranoasă.

## ABSTRACT

### Membranous nephropathy - an idiosyncratic drug reaction to many NSAIDs

Nephrotic syndrome (NS) related to the use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) has usually been associated with minimal-change glomerulopathy. However the facts proved that the NS due to membranous nephropathy (MN) should be recognized as an idiosyncratic drug reaction to many NSAIDs; because withdrawal of the drug may result in prompt and complete recovery of normal renal function, a history of NSAID intake should be sought in patients with MN. Frequency of history of NSAID use emphasized the importance of this problem.

**Key words:** NSAID - nephrotic syndrome, membranous nephropathy.

## 1. Importanța problemei

Două constatări aflate mai presus de orice îndoială:

- utilizarea pe scară largă a AINS, uneori abuziv (prin autoadministrare sau prescrise de către medic)
- existența de multiple efecte adverse renale ale AINS

au fost premisele suficiente pentru următoarea întrebare: „Se corelează administrarea AINS cu afectări renale, altele decât cele clasic descrise?”

În ultimii ani, atenția celor care au încercat să răspundă la această întrebare s-a îndreptat către nefropatia membranoasă (NM); interesul pentru această afecțiune este motivat deoarece:

- este cea mai frecventă cauză de sindrom nefrotic (SN) la adult;
- în 80% din cazuri NM este idiopatică, ceea ce îngreunează stabilirea unei conduite terapeutice eficiente (1).

Demonstrarea unei corelații AINS-NM ar putea aduce un dublu beneficiu:

- înlăturarea cauzei declanșatoare a NM prin întreruperea utilizării AINS la pacienții la care s-a putut demonstra;
- rezolvarea unor situații de NM „rezistență la tratament” în măsura în care acesta constă în administrarea de AINS.

## 2. Definiții

*Nefropatia membranoasă* (nefrita Ellis II) este o afecțiune

glomerulară considerată prototipul afectării prin complexe imune și care poate fi caracterizată:

- etiologic - 20% NM secundare:
  - boli autoimune (mai ales în lupus eritematos sistemic)
  - neoplazii
  - unele infecții
  - postmedicamentoase (incrimându-se penicilamina, săruri de aur) (6) (5)
  - 80% NM idiopatică
- patogen - depunerea de complexe imune solubile, de talie medie, pe membrana bazală glomerulară
- morfopatologic - depozite extracapsulare formate din IgG (rareori IgA sau IgM) și complement
  - absența (de regulă) a proliferării extra/endocapilare
- epidemiologic - grupele de vârstă la care frecvența este maximă sunt 20 - 30 și respectiv 40 - 50 de ani, limitele de apariție fiind însă mult mai largi (2 - 90 de ani)
  - predomină la sexul masculin
- clinic - principala cauză a SN la adulți (50% din cazuri după vârsta de 60 de ani), inițial însă se poate constata doar o proteinurie moderată
  - evoluție relativ constantă către HTA și insuficiență renală cronică
  - risc de tromboză a venei renale și de boală ischemică coronariană (datorită alterării metabolismului lipoprotidic);
  - supraviețuire de 52 - 95% la 10 ani (sub 70% în cazurile cu SN).

Diagnosticul de certitudine este stabilit cu ajutorul puncției - biopsie renală, pe baza modificărilor histopatologice realizându-se și stadializarea bolii:

\* Dr. Gabriel Popescu, asistent universitar, Clinica I de boli infecțioase Colentina, U.M.F. „Carol Davila”

\*\* Marina Ergheliegiu, medic stagiar, Spitalul clinic de boli infecțioase „Colentina”, București

## PRACTICA TERAPEUTICĂ

- stadiul I - aspect aproape normal, cu mici depozite extramembranoase
- stadiul II - depozite mari, greu de diferențiat de lamina densă, asociate cu leziuni ale pereților capilari
- stadiul III - în care depozitele sunt încorporate în membrana bazală („transformarea membranoasă“ - Chung).

Tratamentul clasic al NM are drept principii:

- eliminarea cauzei care a determinat NM (realizabil în cazurile postmedicamentoase, în unele infecții..)
- tratament patogenetic cu corticoid +/- imunosupresor (în inflamații cronice) și, în cazul în care acestea nu stăpânesc evoluția bolii:
- scăderea nespecifică a proteinuriei și hiperlipidemiei cu AINS și inhibitori ai enzimei de conversie (3).

### AINS - utilizare abuzivă și efecte adverse renale

Creșterea frecvenței afectărilor renale considerate consecințe ale administrării de medicamente este corelată cu două tendințe majore:

- excesul de medicație; oferta terapeutică abundentă, susținută de campanii publicitare agresive, determină adesea recurgerea la automedicație precum și o prescriere în exces a produselor astfel prezentate. O bună parte dintre aceste medicamente sunt AINS sau asocieri de medicamente în care intră și AINS (4);
- sporirea eficienței medicamentelor mai noi nu se însoțește întotdeauna de scăderea toxicității acestora; destul de frecvent o activitate mai bună este plătită printr-o agresivitate mai mare asupra pacientului, fenomen evidențiable cu ușurință în nefrologie.

Astfel, în SUA în anul 1994 erau considerate drept postmedicamentoase:

- 10-15% dintre nefropatii
- 25% dintre cazurile de insuficiență renală acută

iar nefropatia analgetică reprezintă cea mai frecventă cauză nefrotică de insuficiență renală cronică (între 2,5 - 25% din totalul IRC, în raport cu zona geografică). (3).

În ceea ce privește toxicitatea renală a consumului de AINS, utilizarea acestora a fost asociată cu:

- glomerulopatii - nefropatia glomerulară cu leziuni minime (cu mecanism imun)
- nefropatii interstițiale
  - alergică (acută)
  - toxică, cu obstrucție intrarenală indirectă și risc de necroză papilară.

În aceste circumstanțe poate apărea un sindrom nefrotic ca o consecință a:

- hipersensibilității din afectările alergice (evocate clinic de rash, febră, eozinofilie/urie)
- afectării glomerulare din GN cu leziuni minime.

### 3. AINS și NM

Istoria stabilirii unei corelații între administrarea de AINS și apariția de NM are drept reper important anul 1996. În raport cu acesta se pot descrie două perioade:

a. Înainte de 1996 comunicarea unei astfel de asocieri a fost absolut sporadică; o conștiințioasă trecere în revistă descoperă doar 15 cazuri izolate descrise, medicamentele implicate fiind:

- fenilbutazona
- diclofenac
- sulindac
- ketoprofen.

b. În 1996, Radford și colaboratorii săi efectuează un amplu studiu asupra acestei probleme; contribuția sa constă în:

● operaționalizarea definirii NM cauzatoare de SN, indusă de consumul de AINS:

- certificarea NM în stadiul precoce (I sau IIa) pe materialul extras la biopsia renală
- apariția SN în timpul administrării de doze uzuale de AINS
- nu a fost identificată nici o altă cauză de NM
- întreruperea administrării de AINS a dus la remisia rapidă a SN;
- au fost astfel excluse din studiu mai multe cazuri de NM la pacienți care primeau tratament cu AINS dar care puteau avea o altă cauză a afecțiunii renale (descoperită sau presupusă în urma eșecului probei terapeutice);

● semnificația statistică conferită de însumarea a 28 de astfel de cazuri:

- 13 îngrijite în Mayo Clinic (Rochester) în perioada 1975 - 1995
- 15 culese din literatură.

Concluziile care au reieșit din această analiză au fost:

- cel puțin 10% dintre NM sunt asociate utilizării de AINS (subevaluarea este plauzibilă având în vedere cazurile excluse din studiu [13% din totalul NM] deoarece aveau și alte cauze incriminabile și în care o implicare a AINS nu poate fi totuși neglijată, fie și numai ca factor asociat; de asemenea au fost excluse cazurile de NM fără SN) (1);
- durata administrării AINS înaintea apariției simptomelor de NM a fost extrem de variabilă - între 4 săptămâni și 3 ani (cu o medie de 43 de săptămâni) (1)
- deși proteinuria a ajuns până la nivelul de 23,8 g/zi (cu o medie de 10,2 g/zi), ea s-a remis relativ rapid după întreruperea AINS - în medie în 25 de săptămâni (1).

Analize ulterioare au confirmat valoarea studiului amintit, astfel încât administrarea de AINS este actualmente constant citată drept cauză frecventă de inducere a NM cu SN (2).

### 4. Concluzii

1. Administrarea de AINS s-a dovedit a fi o cauză relativ frecventă a NM însoțită de SN, impunând luarea sa în discuție în cadrul diagnosticului diferențial al acestei afecțiuni; identificarea acestui factor cauzal este relativ facilă - un istoric corect al tratamentelor urmate de pacient.

2. Utilitatea evitării administrării de AINS în SN din NM idiopatice (încă majoritare), dacă nu se poate stabili absența utilizării acestora anterior debutului bolii; este evitat astfel riscul agravării evoluției NM către insuficiență renală acută și/sau cronică.

3. Simplificarea și reducerea costurilor tratamentului SN în aceste cazuri de NM, anterior considerate rezistente la AINS - întreruperea administrării acestora.

4. Consumul rațional de AINS poate reduce incidența acestor situații, mai ales la pacienții cu suferințe renale cunoscute.

#### BIBLIOGRAFIE

1. **Radford MG et. col.:** Reversible Membranous Nephropathy Associated with use of Nonsteroidal Anti-inflammatory Drugs, *in JAMA*, 1996, 276, nr. 6, pp. 466 - 469

2. **Forrugia E.:** Drug-induced Renal Toxicity: Diagnosis

and Prevention, *in Hospital Medicine*, 1998, 59, nr. 2, pp. 140 - 145

3. \*\*\* - *Tratat de nefrologie, vol. II, Ed. Artprint, București*, 1994, pp. 692 - 705, 1219 - 1230;

4. **Mackay K.:** Membranous nephropathy associated with the use of flurbiprofen, *in Clinical Nephrology*, 1997, 47, pp. 279 - 280

5. **Ogawa M. et col.:** Membranous nephropathy associated with oxaprozin treatment, [letter] *in Nephron*, 1996, 74, nr. 2, pp. 439 - 440

6. **Kikuchi M. et al.:** Clinicopathological evaluation and treatment of bucillamine induced membranous nephropathy, 1993

## ALGORITM DE DIAGNOSTIC ȘI TRATAMENT ÎN BOLILE TUBULUI DIGESTIV

*Mircea I. Diculescu, Anca Roxana Lupu*

Editura Universitară „Carol Davila”

București, 1997, 150 p.

Lucrarea urmărește să pună la îndemâna studenților și medicilor un instrument operativ în stabilirea diagnosticului și orientarea tratamentului în diverse boli ale tubului digestiv. Autorii încearcă să aducă o completare cu caracter practic la noțiunile foarte numeroase care se găsesc în diversele tratate și manuale astfel încât să ofere o modalitate operativă de rezolvare a cazului clinic.

Într-un prim capitol sunt expuse principiile schemelor de diagnostic și tratament care urmăresc să ușureze înțelegerea modului de prezentare a noțiunilor.

În continuare sunt tratate diversele aspecte „De la simptom la sindrom” în bolile digestive cuprinzând afecțiuni esofagiene abdominale, hemoragii digestive etc.

Într-un al 3-lea capitol, „De la diagnostic la tratament” în bolile digestive sunt prezentate algoritmi referitoare la tulburările motorii esofagiene, tulburări gastrice intestinale etc.

La fiecare schemă diagnostică sau terapeutică este asociat și un scurt text explicativ care contribuie la o mai ușoară înțelegere a schemelor. Schemele sunt concepute logic și sunt prezentate într-o manieră bine organizată astfel încât permit o înțelegere ușoară a noțiunilor.

Lucrarea nu urmărește să înlocuiască un tratat de specialitate ci are ca obiectiv o sistematizare a noțiunilor într-o formă succintă și ușor accesibilă.

Bibliografia cuprinde lucrările esențiale pentru completarea noțiunilor.

Redactată într-o formă adecvată lucrarea reprezintă un ghid foarte util în procesul de învățământ constituind un real ajutor.

*Prof. Dr. Emanoil Manolescu*