

MONITORIZAREA FUNCȚIEI RENALE LA COPIL. TESTUL CU DESMOPRESINĂ.

Mirella Marinescu*

REZUMAT

În cadrul monitorizării funcției renale la copilul cu risc de instalare sau de agravare a insuficienței renale cronice (IRC), un rol însemnat îl ocupă testul cu desmopresină pentru explorarea funcției tubulare renale.

Cuvinte cheie: funcția renală, testul cu desmopresină.

Scopul major în tratamentul bolilor renale și de tract urinar, atât pentru urolog cât și pentru nefrologul pediatru, fie că afecțiunea reno-urinară este congenitală sau dobândită, este prevenirea instalării sau agravării insuficienței renale.

Principalele boli cu risc înalt de complicații cronice renale sunt malformațiile tractului urinar sau ale sistemului nervos central, cum ar fi valvele de uretră sau alte malformații obstructive, rinichiul hipoplazic sau aplazic și mielomeningocelul.

Copilul cu alterare progresivă a funcției renale poate ajunge la insuficiența renală de stadiu terminal, ceea ce necesită dializă sau transplant renal, de obicei când rata filtrării glomerulare (RFG), a scăzut sub 10 ml/min corectată la suprafața corpului de 1,73 m².

Din fericire numai un procent redus de copii ajung în această situație. Valoarea critică a RFG este de 30 ml/min/1,73 m². Definiția comună a insuficienței renale cronice este acea stare în care valoarea permanentă a RFG este 30 ml/min/1,73 m² sau sub această valoare.

Aceasta înseamnă alterarea mai multor sisteme reglatoare, astfel:

- **Scăderea filtrării glomerulare:** conduce la acumularea de metaboliți toxici: pot apărea simptome gastrointestinale, cutanate și neuropatie periferică;

- **Disfuncția tubulară:** determină acidoză și dezechilibru hidroelectrolitic;

- **Deficiențe hormonale sau vitaminice:** care pot provoca
 - anemie, prin scăderea producției de eritropoietină
 - anomalii ale Ca²⁺ datorită scăderii activării vitaminei D

- **Hipertensiunea arterială (HTA),** este un semn comun; important de știut este că HTA poate interveni în orice stadiu al bolii la copilul cu funcție renală alterată.

În general copilul cu IRC netratată prezintă mai ales simptomatologie nespecifică și deficit de creștere. Când RFG > 30 ml/min/1,73 m², simptomele de alterare renală sunt de obicei absente: în acest stadiu boala renală este mută clinic și de aceea investigațiile de laborator sunt esențiale.

La copilul cu boli renale (primare sau secundare) uneori alterarea progresivă a funcției renale este inerentă bolii. În cazul afecțiunilor de tip urologic, această alterare progresivă este de obicei lentă, sesizabilă în interval de ani sau chiar

ABSTRACT

Monitoring the renal function in children

In monitoring the renal function in children with risk of installing or complicating the chronic renal failure, the desmopressin test plays an important role for exploring the renal tubular function.

Key words: renal function, desmopressin test.

în câteva decade. Există câțiva factori ce pot accelera acest proces de alterare funcțională renală, și anume:

1. **Hipertensiunea arterială** - are de obicei debut asimptomatic: de aceea, măsurarea regulată a presiunii arteriale este un indicator care trebuie monitorizat la acești copii;

2. **Infecțiile de tract urinar, ITU** - atacurile de pielonefrită acută, (PNA) pot fi recunoscute mai ușor: totuși, chiar și unii copii în vârstă de peste 5 ani nu pot descrie corect semne ca durerea lombară sau modificări ale micțiunilor. Este necesar ca familia să fie informată despre riscul recurențelor infecțioase și despre necesitatea prezentării la medic în cazul instalării febrei înalte sau altor simptome compatibile cu PNA la copilul lor. Este de dorit prevenirea PNA; când acest lucru nu este posibil este foarte importantă inițierea precoce a tratamentului.

3. **Pubertatea** - atunci când intervine o accelerare generală a creșterii, la pubertate, există riscul ca rinichii alterați funcțional să nu poată crește proporțional și ca RFG să scadă. Pentru că pubertatea în sine nu poate fi evitată, este indicată monitorizarea atentă a pacientului în această perioadă.

La copiii cu posibilă boală renală, atitudinea medicală comportă două trepte:

- stabilirea diagnosticului și stadiului evolutiv și
- monitorizarea de lungă durată.

Stabilirea diagnosticului de certitudine presupune identificarea tipului de alterare renală, cel mai adesea imagistic. Tehnica cea mai sensibilă este **scintigrafia**. Mai puțin sensibile în detectarea alterărilor permanente sunt **urografia și renografia** dar, pentru scopul clinic practic, aceste tehnici sunt considerate adecvate. **Ultrasonografia** singură, la stadiul actual de performanță tehnică, nu este un mijloc adecvat de depistare a afecțiunilor renale.

Pentru stabilirea diagnosticului este de asemenea necesară **măsurarea RFG**, fie prin calculul clearance-ului sau prin determinarea creatininei serice. Există mai multe substanțe folosite pentru calculul clearance-ului. Deși Cl_{inulină} este considerată metoda standard, în practica clinică Cl_{EDTA} este probabil cel mai răspândit. Valoarea normală minimă la o singură injecție cu EDTA este 90 ml/1,73 m². Metoda este fidelă dar nu poate fi repetată frecvent deoarece este o tehnică

*Dr. Mirella Marinescu - FERRING-LÉCIVA - Reprezența pentru România

invazivă și cu cost ridicat.

Formula de calcul pentru clearance bazată pe creatinina serică și înălțimea pacientului are o importanță majoră:

$$\text{Formula -RFG ml/min/1,73 m}^2 = \frac{K \times \text{înălțimea (centimetri)}}{\text{creatinina (mmol/l)}}$$

Vârsta < 2 ani: K = 32

> 2 ani: K = 38

(Aceste valori vor fi adaptate local în funcție de metoda de clearance).

Un model util de monitorizare a RFG este o combinație între calculul anual sau la fiecare 2 ani al clearance-ului și determinări mai frecvente ale creatininei în aceste intervale. (Trebuie subliniat că formula de calcul pentru clearance se referă la o compoziție normală a corpului: la copilul obez sau anorexic înălțimea nu este reprezentativă pentru masa musculară care, după cum se știe reprezintă sursa creatininei endogene. Aceasta înseamnă că la copilul cu masă musculară redusă, datorită unei boli renale severe, valorile creatininei sunt fals favorabile).

În multe situații deși un rinichi este profund alterat, RFG poate rămâne între limitele normale. Aceasta se explică prin faptul că rinichiul neafectat are o mare capacitate de hipertrofie și hiperfuncție compensatorie. Nu există nici o evidență că o astfel de situație poate determina reducerea semnificativă a RFG în interval de câteva decade, doar dacă se instalează hipertensiunea arterială. În acest caz, rinichiul normal este supus și el riscului de a fi alterat și se prefigurează o progresiune rapidă către insuficiența renală.

În ceea ce privește **funcția tubulară**, alterarea ei se reflectă în reducerea capacității de concentrare, adică un răspuns scăzut la ADH (hormonul antidiuretic, vasopresină): survine în câteva afecțiuni ca diabetul insipid nefrogen și nefronoftizia. De asemenea este comună la copiii cu malformații obstructive cum sunt valvele uretrale și stenoza de ureter. Cauza este reprezentată de incapacitatea de resorbție a apei în tubul contort distal și ductul colector ceea ce conduce la o eliminare crescută de urină diluată.

În contrast cu compensarea filtrării glomerulare, în afectarea renală unilaterală, nu există mecanism compensator pentru reglarea capacității de concentrare a urinei ci osmolaritatea urinară reprezintă media între volumul și concentrația de urină excretate de cei doi rinichi. Acest lucru nu conduce la concluzia că determinarea capacității de concentrare renală este utilă și în boala renală unilaterală.

Examinarea capacității de concentrare renală cu testul prin însetare pentru 16 - 24 ore, deși larg folosit (mai mult la adulți) este incomodă și chiar dăunătoare pentru pacienții deja deshidratați. În plus, uneori se obțin rezultate eronate datorită nerespectării protocolului testului (ingestia de lichide în timpul testului). De aceea este mai rațională stimularea directă a receptorilor renali V_2 cu un agonist exogen de V_2 cum este desmopresina, derivat sintetic de vasopresină (1 dezamino 8D arginin vasopresina) dar care, spre deosebire de vasopresină, nu prezintă efecte de vasoconstricție vasculară și intestinală.

Acest concept a fost inițiat de ARONSON și SVENNINGSSEN care au introdus în 1974 desmopresina pentru testarea abilității de concentrare renală la copii și au arătat că este o metodă mai avantajoasă în comparație cu privirea de apă sau testul cu pitresina (extract natural de vasopresină).

Există 4 indicații majore pentru testarea capacității de

concentrare renală a urinei:

1. Infecții de tract urinar:

La copiii cu pielonefrită cronică, PNC, primul parametru afectat este capacitatea de concentrare renală. Astfel testul de explorare a capacității de concentrare renală este o metodă practică de estimare a alterării funcției renale. Este de asemenea indicată pentru monitorizarea copiilor ce au suferit de infecție urinară. Mai mult, de aproximativ 10 ani desmopresina este folosită în țările scandinave pentru determinarea gravității ITU:

- valorile normale ale testului indică limitarea infecției la segmentele inferioare ale tractului urinar, în timp ce

- valorile reduse ale testului anunță afectare renală.

2. Poliuria, polidipsia - diagnostic diferențial.

Testul de explorare a capacității de concentrare renală cu desmopresină poate fi folosit pentru diferențierea polidipsiei psihogene de cele 2 forme de diabet insipid:

- o scădere considerabilă a capacității de concentrare renală este prezentă în diabetul insipid nefrogen;
- scăderea moderată indică polidipsie psihogenă și
- valori normale ale testului se întâlnesc la pacienții cu diabet insipid central.

3. Tratament cronic cu ^{124}Li .

La un număr redus de pacienți care primesc tratament cronic cu ^{124}Li există o reducere ireversibilă parțială a funcției tubului contort distal și colector și astfel o capacitate redusă de concentrare a urinei. Poate interveni de asemenea reducerea secreției endogene de vasopresină. Testul cu desmopresină este o metodă utilă de verificare a capacității de concentrare renală la acești pacienți, cu aceeași eficiență ca testul prin însetare.

Într-un studiu al lui BENDZ, funcția tubulară la pacienții tratați cu ^{124}Li , măsurată prin testul cu desmopresină, a fost redusă față de normal la 51% din pacienți în timp ce funcția glomerulară a fost redusă față de valorile normale la numai 3% din pacienți. Aceste rezultate indică sensibilitatea mai mare a testului cu desmopresină pentru funcția tubulară renală decât pentru funcția glomerulară.

4. Nefropatia interstițială la analgetice.

Aproximativ 5% din pacienții cu IRC au nefropatie la analgetice iar testul cu desmopresina s-a dovedit util în diagnosticul precoce al acestui tip de disfuncție renală.

S-au încercat diferite modalități de efectuare a testului cu administrarea ambulatorie a desmopresinei. Inițial testul se efectua în timpul zilei:

- ora 8,00: se administrează desmopresina, 2 - 4 picături intranasal;
- ora 9,00: golirea vezicii urinare;
- măsurarea osmolarității urinare (Uosm), după 3 ore și apoi după 5 ore.

Testul diurn poate fi considerat incomod datorită restricției de lichide și recoltării a 2 probe de urină.

Studii de ultimă oră (JODAL, Universitatea din Goteborg, Suedia) arată că *testul nocturn cu desmopresina* este un mod simplu de a determina capacitatea de concentrare renală la copiii fără enurezis nocturn:

- ora 20,00 se administrează desmopresina;
- măsurarea Uosm din prima urină de dimineață (după 8 - 12 ore)

Rezultatele testului nocturn au fost semnificativ mai mari decât în cazul testului diurn convențional. Testul nocturn a fost preferat de majoritatea copiilor și părinților. 55 de copii cu afecțiuni diverse ale tractului urinar, aflați

într-o stare stabilă a bolii în momentul studiului, au fost supuși unui test cu desmopresina într-o ordine randomizată, într-un interval de o săptămână. Media osmolarității urinare maxime în cazul testului nocturn a fost de 61 mOsm/l mai mare decât în cazul testului diurn. Cu o singură excepție, toate familiile au preferat testul nocturn.

Testul nocturn oferă o Uosm maximă mai mare decât testul diurn și este mai ușor de efectuat. (Figura 1)

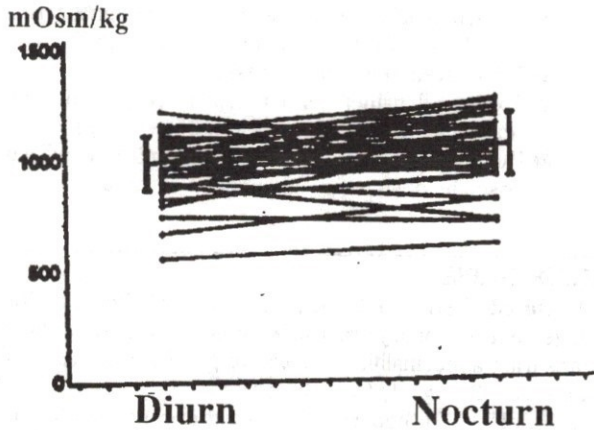


Fig. 1 - Uosm la testul diurn sau nocturn cu desmopresina

În timpul testului cu desmopresina este necesară restricția aportului de lichide din două motive:

1. cel mai important este riscul producerii intoxicației cu apă dacă un copil cu o capacitate de concentrare renală foarte bună ingeră multe lichide și nu produce urină;

2. al doilea motiv este că hidratarea poate interfera efectul desmopresinei. Figura 2 reprezintă rezultatele unui studiu pe 19 adulți, care au efectuat testul cu desmopresina de două ori: cu restricție lichidiană și cu hidratare. Din motive practice se permite administrarea unui volum maxim de 100 ml lichide.

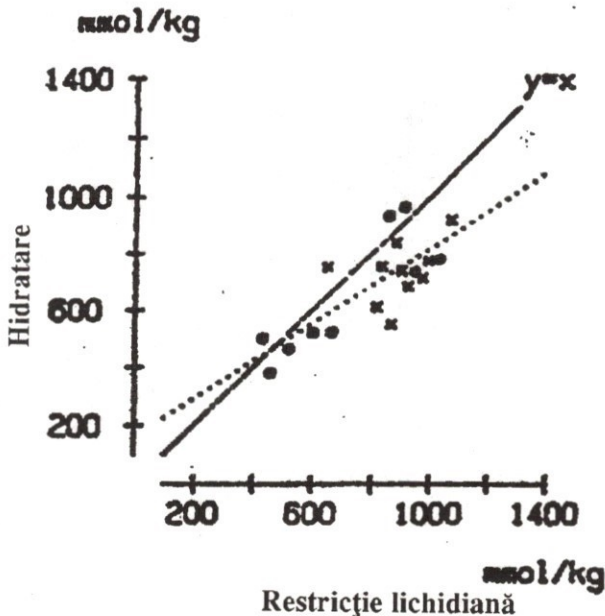


Fig. 2 - Testul cu desmopresina - restricția aportului de lichide

Valorile individuale maxime ale osmolarității cu restricție lichidiană și hidratare. Subiecții normali sunt notați cu x iar pacienții cu O. Rezultatele sunt calculate conform funcției $y = 0,66 + 160$ (linia punctată) unde x și y sunt valorile maxime după restricție lichidiană și hidratare.

Testul cu desmopresina a fost folosit pentru diferențierea localizării înalte sau joase a ITU. Figura 3 arată refacerea capacității de concentrare la 95 de copii cu PNA. Pentru copiii din acest grup refacerea capacității de concentrare a durat 3 luni, după aceea ea nu a fost redusă semnificativ mai mult decât la grupul de control.

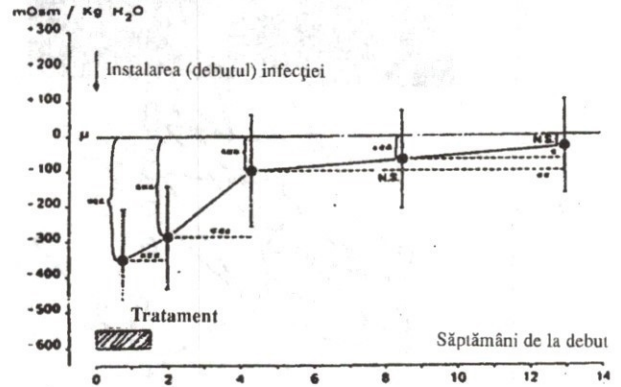


Figura 3. Rezultatele testului cu desmopresină la instalarea ITU și în evoluție

95 pacienți cu PNA, febră 38°C. Modificarea capacității de concentrare este ilustrată în raport cu media normală (μ). Sunt indicate diferențele semnificative ale valorilor medii între determinări consecutive (- - -) și între valoarea medie și valoarea preconizată. n.s. = nesemnificativ.

Figura 4 arată capacitatea de concentrare la copiii cu PNC (sau nefropatie de reflux). Se poate vedea că cei 28 de copii cu afectare renală unilaterală au avut valori reduse față de grupul de control iar cei 31 de copii cu afectare bilaterală au avut valori și mai reduse.

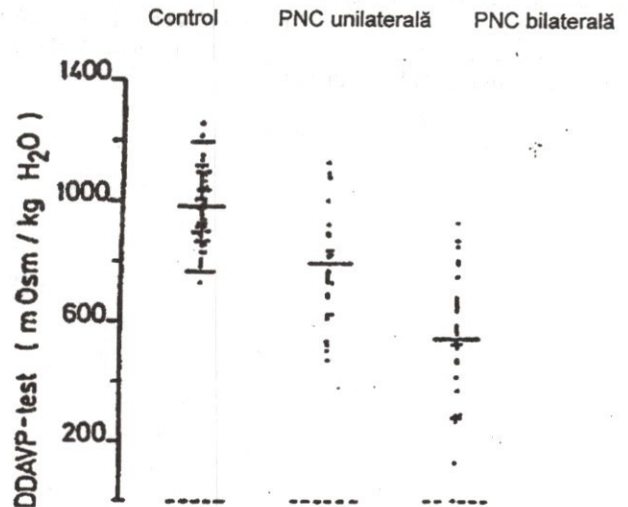


Figura 4. Rezultatele testului cu desmopresină la copii cu afectare renală

65 de copii fără boală renală, 28 de copii cu PNC unilaterală și 31 de copii cu alterări urografice bilaterale de PNC. La fiecare grup sunt ilustrate valorile medii. Grupul de control + 2SD.

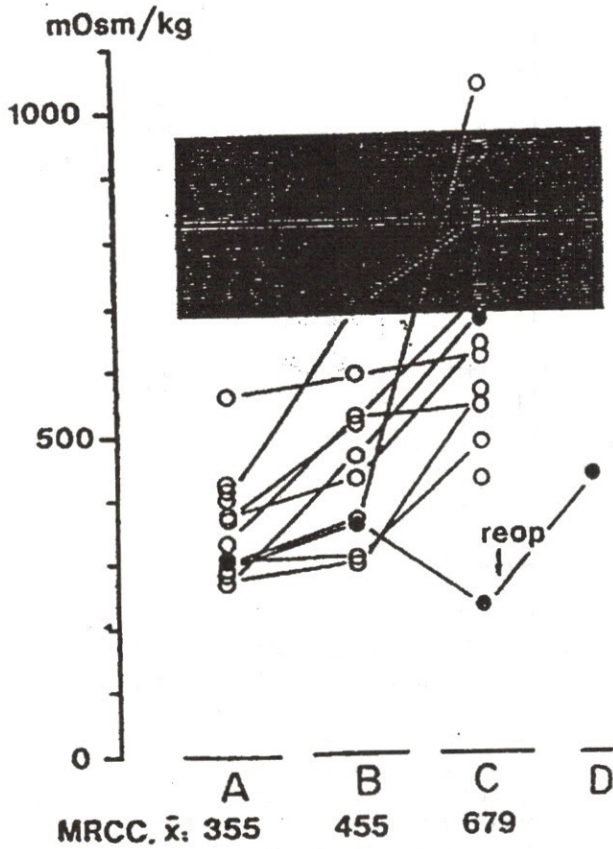


Figura 5. Rezultatele testului cu desmopresină de ameliorare a Uosm după înlăturarea chirurgicală a obstrucției

- A imediat postoperator
- B la 5 - 10 zile postoperator
- C la 5 - 15 luni postoperator

Rezultatele între A și B diferă semnificativ. ($p < 0,0005$). Cazul care a necesitat reintervenție pentru stenoză (D) a fost exclus din calculul statistic).

Figura 5 aparține unui studiu din Turku, Finlanda. Unsprezece copii cu rinichi unic prin testul cu desmopresină, efectuat cu cateterizare ureterală imediat postoperator pentru obstrucția de tract urinar. (Cazul care a prezentat scăderea capacității de concentrare renală a dezvoltat recurența stenozei dar s-a ameliorat la reintervenție).

În concluzie, sugerăm următorul protocol de monitorizare la copiii cu risc de instalare sau de agravare a IRC.

- Controlul funcției glomerulare (creatinina serică și CI 51Cr-EDTA, la intervale mai lungi);
- Măsurarea regulată a presiunii arteriale;
- Examenul urinei pentru depistarea proteinuriei, ca semn de avertizare a progresiei bolii;
- Testul ambulatoriu cu desmopresină la copiii cu risc de obstrucție sau infecție urinară.

BIBLIOGRAFIE

1. Dairiki Shortliffe L., Stanford, California: The management of urinary tract infections in children without urinary tract abnormalities", *Common problems in Pediatric Urology*, vol. 22, no. 1, 01.02.1995
2. Jodal U., Gotheborg: Monitoring of renal function in children, *ESPU Meeting, Istanbul*, 16.04.1999
3. Martinell J. și colab., Gotheborg: Urinary infection, reflux and renal scarring in females continuously followed for 13 - 38 years, *Pediatric Nephrology*, no. 9, 1995, (pp. 131 - 136)
4. Nadvornikova H. și colab., Praga: A standardized desmopressin test of renal concentrating ability, *Clinical Nephrology*, vol. 14, no. 3 - 1980 (pp. 142 - 147).