

# NEFROPATIILE TOXICE ÎN INTOXICAȚIILE ACUTE LA COPIL ȘI ADOLESCENT – PREVALENȚĂ, CAUZE ȘI FACTORI DE RISC

Alexandru-Ioan Ulmeanu<sup>1</sup>, Aurel Bizo<sup>2</sup>, Coriolan Ulmeanu<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Spitalul Clinic de Urgență pentru Copii „Grigore Alexandrescu“, București

<sup>2</sup>Spitalul Clinic de Urgență pentru Copii, Cluj-Napoca

## REZUMAT

**Obiective.** Incidența și prevalența reală a afectării renale în cadrul intoxicațiilor copilului nu este pe deplin cunoscută, modificările funcționale și structurale renale cauzate de nefrottoxine sunt nespecifice și de multe ori etiologia toxică este trecută în plan secund. Studiul de față își propune evaluarea prevalenței nefropatiilor toxice la copiii spitalizați pentru intoxicații acute, etiologia, aspectele clinice și paraclinice, factorii de prognostic pozitiv sau negativ, frecvența folosirii tehnicilor de epurare extrarenală și impactul acestora asupra supraviețuirii.

**Material și metodă.** Am realizat un studiu observațional, retrospectiv, bicentric pe o perioadă de 10 ani, pe un lot ce a cuprins 82 de pacienți între 0-18 ani din două centre antitoxice pediatrice: în cadrul secției de Toxicologie a SCUC „Grigore Alexandrescu“, București și în cadrul secției de Nefrologie și Toxicologie Pediatrică din cadrul Spitalului Clinic de Urgență de Copii din Cluj-Napoca. În lotul de studiu au fost incluși pacienți cu intoxicație acută ce au prezentat în evoluție injurie renală acută definită după criteriile AKIN.

**Rezultate.** Prevalența injuriei renale acute toxice a fost de 1%. Etiologia acesteia este dominată de medicamente – 36,6% urmate de ciuperci – 24,4%, insecticide – 18,3% și alcoolii cu 11%. În procente mult mai mici au fost implicate substanțele caustice, hidrocarburi, substanțele methemoglobinizante și plumbul. În grupul intoxicațiilor medicamentoase au predominat intoxicațiile plurimedicaționale, urmate de intoxicațiile cu antibiotice, cel mai frecvent fiind implicată gentamicina. În cazul intoxicațiilor plurimedicaționale substanțele cel mai frecvent implicate au fost: combinații de AINS cu Paracetamol și Metamizol. În cadrul intoxicațiilor cu ciuperci în majoritatea cazurilor au fost implicate ciupercile cu durată de incubație lungă, cel mai probabil Amanita Phalloides. Etiologia intoxicațiilor cu alcoolii a cuprins cel mai frecvent etilenglicolul. În intoxicațiile cu insecticide etiologia a fost reprezentată mai ales de către insecticidele organofosforice și carbamate. Pe lotul studiat de 82 de cazuri, s-au înregistrat 26 de decese, mortalitatea a fost de 32%. Au reprezentat factori de risc pentru deces următorii: oliguria, anuria, edemele, manifestările hemoragice, polipneea, semnele de șoc, coma, hepatocitoliza și insuficiența hepatică. Metodele de epurare extrarenală sau substituție renală au fost aplicate în 41% din cazuri. Ele nu au reprezentat factori de protecție pe lotul studiat.

**Concluzii.** Intoxicațiile acute la copil înregistrează o creștere importantă în ultimii ani în toată țara. Cazurile cu injurie renală acută toxică au un prognostic de multe ori rezervat, astfel că acestea, precum și factorii de risc asociați trebuie identificați și diagnosticați rapid în vederea instituirii unui tratament ierarhizat precoce și eficient.

**Cuvinte cheie:** nefropatie toxică, injurie renală acută, nefrotoxicitate

## INTRODUCERE

Intoxicațiile acute ale copilului reprezintă o problemă importantă de sănătate publică, ele reprezentând circa 10% dintre accidentele vieții curente. Incidența și prevalența reală a afectării renale în cadrul intoxicațiilor copilului nu este pe deplin cunoscută, modificările funcționale și structurale

renale cauzate de nefrottoxine sunt nespecifice și de multe ori etiologia toxică este trecută în plan secund. La fel ca la adult, asocierea injuriei renale acute (IRA) în patologia pediatrică crește mortalitatea, durata spitalizării și agravează prognosticul pe termen lung. Afectarea renală în cadrul intoxicațiilor acute grave la copil determină cel mai frec-

Adresa de corespondență:

Asist. Univ. Dr. Alexandru-Ioan Ulmeanu, Spitalul Clinic de Urgență pentru Copii „Grigore Alexandrescu“, Bd. Iancu de Hunedoara nr. 30-32, sector 1, București

vent injurie renală acută. Studii prospective din literatură raportează incidențe ale injuriei renale acute în terapia intensivă între 2,5% și 4,5% (1). La pacienții spitalizați cauzele principale sunt reprezentate de: sindromul hemolitic uremic, ischemia, sepsisul și agenții farmacologici (2). În studiul de față, ne-am propus să evaluăm prevalența, cauzele și factorii de prognostic nefavorabil în intoxicațiile acute ce asociază afectare renală în evoluție.

## MATERIAL ȘI METODĂ

Am realizat un studiu observațional, retrospectiv, bicentric pe o perioadă de 10 ani, între 2003 și 2012, pe un lot de ce a cuprins 82 de pacienți cu vârste cuprinse între 0-18 ani; aceștia au fost diagnosticați și tratați în perioada 2003-2012 în două centre antitoxice pediatrie: în cadrul secției de Toxicologie a SCUC „Grigore Alexandrescu“, București și în cadrul secției de Nefrologie și Toxicologie Pediatrică din cadrul Spitalului Clinic de Urgență de Copii din Cluj-Napoca. În lotul de studiu au fost incluși pacienți cu intoxicație acută ce au prezentat în evoluție injurie renală acută definită după criteriile AKIN (3). Am folosit aceste criterii deoarece clasificarea pRIFLE utilizează clearance-ul la creatinină pentru definirea injuriei renale acute, în studiul efectuat nu am putut estima retrospectiv clearance-ul la creatinină (4). Am urmărit: repartitia pe vârste, sex și mediu de proveniență, etiologia, intenția, aspectele clinice și paraclinice, factorii de prognostic pozitiv sau negativ, durata spitalizării și a supraviețuirii, frecvența folosirii tehnicilor de epurare extrarenală și impactul acestora asupra supraviețuirii.

## REZULTATE ȘI DISCUȚII

### a. Epidemiologia nefropatiilor toxice

În perioada de timp studiată au fost internate și tratate în cadrul secției de toxicologie a SCUC „Grigore Alexandrescu“ un număr de 6.556 de intoxicații, o medie de 650 de intoxicații pe an, iar în cadrul secției de Nefrologie-Toxicologie din Cluj-Napoca în ultimii ani s-au înregistrat un număr de 1.800 de intoxicații. În ambele centre antitoxice am constatat o creștere cu aproximativ 15% a numărului de cazuri. Din totalul de intoxicații înregistrate am constatat că injuria renală toxică a fost prezentă în 82 de cazuri, prevalența acesteia fiind de aproximativ 1%. Criteriile AKIN cuprind trei stadii ale injuriei renale acute ce corespund în ordine celor trei litere din acronimul RIFLE, și anume: 1 = RISK, 2 = INJURY, 3 = FAILURE. Pe lotul analizat am constatat

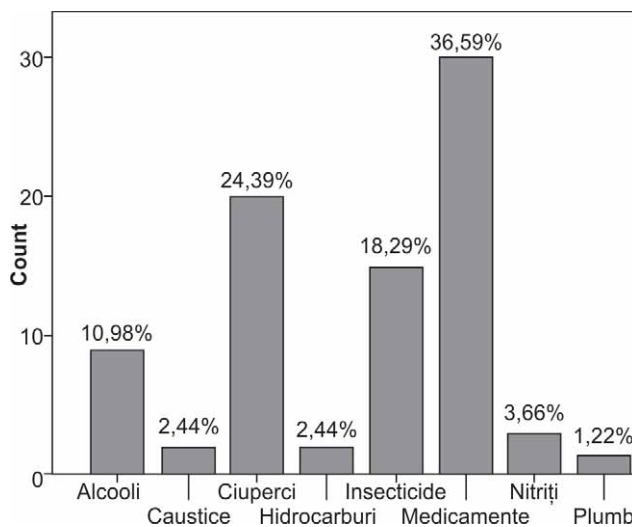
o frecvență mult mai mare a injuriei renale stadiile 3 și 2 într-un procent cumulativ de 85%, stadiul 3 în 51% dintre cazuri și stadiul 2 în 34% dintre cazuri. Stadiul 1 a fost prezent doar în 15% dintre cazuri.

Vârsta medie a pacienților în lotul studiat este de 8,5 ani. Analizând distribuția pacienților pe grupe de vârstă și sexe am observat în lotul nostru două vârfuri de incidență: între 1-4 ani cu 25,6%, intoxicații acute accidentale în care ambele sexe sunt egal reprezentate, și al doilea vârf de incidență, 24,4%, între 15-18 ani cu o predominanță mai mare a sexului feminin, acestea fiind cazurile cu tentative de suicid și parasuicid. Vârsta cea mai mică înregistrată a fost în cazul unui sugar de o lună cu intoxicație severă cu nitriți.

În lotul studiat majoritatea intoxicațiilor au fost accidentale, din 82 de cazuri un procent de 81,7% au reprezentat accidente produse la domiciliu. Acest lucru poate fi explicat prin numărul mare de cazuri de intoxicații cu ciuperci și insecticide pe lotul studiat, intoxicații ce sunt mai frecvent intoxicații acute accidentale.

### b. Etiologia nefropatiilor toxice

Etiologia intoxicațiilor ce au asociat injurie renală acută este dominată de medicamente – 36,6%, urmate de ciuperci – 24,4%, insecticide – 18,3% și alcoolii cu 11%. În procente mult mai mici au fost implicate substanțele caustice, hidrocarburile, substanțele methemoglobinizante și plumbul.



GRAFICUL 1. Etiologia nefropatiilor toxice

Analizând în detaliu etiologia, putem observa că în grupul intoxicațiilor medicamentoase au predominat intoxicațiile plurimedimentoase cu 13 cazuri, urmate de intoxicațiile cu antibiotice, cel mai frecvent fiind implicată gentamicina cu 6 cazuri, apoi intoxicațiile cu vitamina D și substanțele anes-

tezice cu 3 cazuri, iar apoi carbamazepină, paracetamol, opioide, digoxin, substanțe chimioterapice, cu câte un singur caz.

În timpul tratamentului cu aminoglicozide indiferent de doză, poate apărea injuria renală acută prin necroză tubulară acută (NTA). Incidența disfuncției renale variază între 5-20%. De obicei este vorba de o insuficiență renală non-oligurică, cu scăderea RFG și creșterea creatininei și a ureei. NTA apare mai frecvent după 7-10 zile de la începerea terapiei. (5,6)

În cazul intoxicațiilor plurimedamentoase, substanțele cel mai frecvent implicate au fost: combinații de AINS cu Paracetamol și Metamizol, urmate de combinații ce au inclus substanțe ca: metformin, colchicină, medicamente cardioprotecive de tip calciu blocante, digoxin și inhibitori ai enzimei de conversie, opiacee și barbiturice. AINS inhibă producția prostaglandinelor vasodilatatoare, astfel că efectul catecolaminelor și al angiotensinei nu va mai fi contracarat, iar vasoconstricția va avea ca rezultat scăderea fluxului sanguin renal cu apariția ischemiei și a necrozei tubulare acute. Injuria renală poate fi favorizată de deshidratare, hipovolemie sau ingestia concomitentă a diureticelor (7).

În cadrul intoxicațiilor cu ciuperci, în majoritatea cazurilor (17 cazuri) au fost implicate ciupercile cu durată de incubație lungă, cel mai probabil Amanita Phalloides, intoxicații ce au asociat de obicei, pe lângă injuria renală, și insuficiență hepatică severă. Sindromul phaloidian se caracterizează prin incubația lungă de peste 6 ore, care pentru practicianul implică internarea de urgență și obligatorie a tuturor pacienților care prezintă simptomatologie după acest interval (8).

Intoxicațiile cu insecticide au cuprins 15 cazuri; etiologia a fost reprezentată mai ales de către insecticidele organofosforice de tip Diazinon, insecticidele carbamate de tip Furadan și mai puțin insecticidele organoclorurate și fosfura de aluminiu.

Etiologia intoxicațiilor cu alcoolii a cuprins cel mai frecvent etilenglicolul, cu 7 cazuri, urmate de alcoolul metilic 2 cazuri și 1 caz de intoxicație cu polietilenglicol. Doza limită mortală în cadrul intoxicației cu etilenglicol poate fi apreciată între 1-1,5 ml/kg corp. Rinichiul este organul țintă cel mai afectat după intoxicația cu etilenglicol. Oxalatul, metabolit al acidului glicolic, formează precipitate în prezența calciului și cristale de oxalat. La nivel renal se observă depunerea cristalelor de oxalat la nivel tubular, în special în tubul proximal, cu apariția leziunilor de nefrită interstițială, necroză hemoragică focală și necroză tubulară acută (9,10).

Analizând severitatea afectării renale, am constatat că intoxicațiile cu ciuperci au fost cele mai severe, ele asociind IRA stadiul 3 în 75% din cazuri, față de 15% stadiul 1 sau 10% stadiul 2. În cadrul intoxicațiilor cu medicamente, stadiul 3 a fost întâlnit în 50% din cazuri, stadiul 2 în 33,3% din cazuri, iar stadiul 1 în 16,7%.

### **c. Manifestări clinice și modificări paraclinice asociate**

Modificările diurezei încep să apară odată cu progresia injuriei renale, oliguria și anuria fiind mult mai frecvente în stadiul 3 al IRA față de stadiile 1 și 2. În stadiile 1 și 2 diureza este păstrată într-o proporție importantă de cazuri. Totodată, putem constata că există un procent de 16,7% din cazurile cu IRA stadiul 3 ce au diureză păstrată. Edeemele sunt prezente mai ales în IRA stadiul 3, iar HTA este mai frecventă în IRA stadiul 3 față de stadiile 2 și 1. Tot în stadiul 2 constatăm prezența unui număr important de cazuri cu manifestări hemoragice, explicate probabil prin prezența sindromului hepato-renal asociat afectărilor severe în intoxicațiile cu ciuperci.

Hepatocitoliza a fost prezentă în 45 de cazuri, mai frecvent în IRA stadiul 3-60% dintre cazuri; insuficiența hepatică definită ca scăderi ale activității protrombinice sub 50% a fost întâlnită în 26 de cazuri, mult mai frecvent în IRA stadiul 3-70% din cazuri. Dintre tulburările hidroelectrolitice, hiperpotasemia și hiponatremia au fost prezente cu frecvență mai crescută în stadiul 3 al IRA, iar frecvența acidozei crește cu gradul IRA.

### **d. Estimarea riscului de deces**

Pe lotul studiat de 82 de cazuri, s-au înregistrat 26 de decese, mortalitatea a fost de 32%. Durata medie a spitalizării a fost de  $10,48 \pm 8,1$  zile cu mult peste timpul mediu de spitalizare din intoxicațiile copilului. Timpul până la instalarea IRA a fost de  $2,5 \text{ zile} \pm 2,7 \text{ zile}$ .

Au reprezentat factori de risc pentru deces în lotul nostru următorii: oliguria, anuria, edemele, manifestările hemoragice, polipneea, semnele de șoc, coma, hepatocitoliza și insuficiența hepatică. Dintre aceștia cel mai mare impact l-a avut prezența manifestărilor hemoragice ce a crescut riscul de deces de aproximativ 7,5 ori și prezența semnelor de șoc ce au crescut riscul de deces de 6,7 ori. Totodată, din cele 26 de decese observate, 69,2% au avut loc la pacienți aflați în stadiul 3 al IRA, riscul acestora de a deceda fiind de 1,4 ori mai mare. Acidoza metabolică severă a fost prezentă în 94% dintre cazuri, riscul de deces al acestor pacienți fiind de 14 ori mai mare decât a acelorora ce nu au asociat acidoză severă.

**TABELUL 1.** Estimarea riscului de deces în funcție de simptomatologie

|                        | Decese            | OR            | 95% Confidence Interval |                | p-val            |
|------------------------|-------------------|---------------|-------------------------|----------------|------------------|
| HTA                    | 7 (35%)           | 1,21          | 0.420                   | 3.538          | > 0,05           |
| <b>Oliguria</b>        | <b>20 (58,8%)</b> | <b>10</b>     | <b>3.347</b>            | <b>29.880</b>  | <b>&lt; 0,05</b> |
| <b>Anuria</b>          | <b>7 (63,6%)</b>  | <b>4.789</b>  | <b>1.259</b>            | <b>18.220</b>  | <b>&lt; 0,05</b> |
| Diureza norm.          | 4 (10,3%)         | 0.109         | 0.033                   | 0.360          | > 0,05           |
| <b>Hemoragie</b>       | <b>9 (90%)</b>    | <b>29.118</b> | <b>3.438</b>            | <b>246.588</b> | <b>&lt; 0,05</b> |
| <b>Polipnee</b>        | <b>18 (62,1%)</b> | <b>9.205</b>  | <b>3.182</b>            | <b>26.625</b>  | <b>&lt; 0,05</b> |
| <b>Edeme</b>           | <b>16 (76,2%)</b> | <b>16.320</b> | <b>4.859</b>            | <b>54.814</b>  | <b>&lt; 0,05</b> |
| <b>Șoc</b>             | <b>(88,9%)</b>    | <b>24.444</b> | <b>2.859</b>            | <b>208.994</b> | <b>&lt; 0,05</b> |
| Vărsături              | 25 (35,2%)        | 5.435         | 0.657                   | 44.941         | > 0,05           |
| Convulsii              | 9 (50%)           | 2.765         | 0.941                   | 8.122          | > 0,05           |
| <b>Hepatocitoliza</b>  | <b>23 (51,1%)</b> | <b>11.848</b> | <b>3.174</b>            | <b>44.231</b>  | <b>&lt; 0,05</b> |
| <b>Coma</b>            | <b>23 (50%)</b>   | <b>11.000</b> | <b>2.951</b>            | <b>40.999</b>  | <b>&lt; 0,05</b> |
| <b>Insuf. hepatică</b> | <b>16 (61,5%)</b> | <b>7.360</b>  | <b>2.589</b>            | <b>20.926</b>  | <b>&lt; 0,05</b> |

Etiologia deceselor a fost reprezentată în principal de intoxicațiile cu ciuperci în 30,8% din cazuri, urmată de intoxicațiile cu medicamente în 23,1% dintre cazuri, alcoolii în 15,4% dintre cazuri, insecticide în 11,5% dintre cazuri și în procente mai mici hidrocarburile, causticele și intoxicația cu nitriți.

Am determinat prin regresie logistică factorii cu impact semnificativ asupra stării finale; aceștia au fost: administrarea antidotului, administrarea hemoperfuziei, intoxicația cu ciuperci și intoxicația cu insecticide.

Din 82 de intoxicații analizate 23 au beneficiat de tratament antidotic reprezentând 31,7% din total, am constatat că din cele 26 de decese înregistrate, din cei ce au primit antidot au decedat numai 4 pacienți față de 22 de pacienți ce nu au primit

antidot. Riscul de deces al celor ce nu primesc antidot este de 2,1 ori mai mare decât a celor ce primesc antidot.

Metodele de epurare extrarenală sau substituție renală au fost aplicate în 41% dintre cazuri. Ele nu au reprezentat factori de protecție pe lotul studiat. 26 de pacienți (31,7%) au beneficiat de hemodializă și 8 pacienți de hemoperfuzie (9,8%). Din cei 26 de pacienți ce au efectuat hemodializă, 8 au decedat, spre deosebire de 18 din cei ce nu au efectuat hemodializă. Hemodializa s-a efectuat în 7 cazuri de intoxicații cu etilenglicol, 8 cazuri de intoxicații cu ciuperci, 8 cazuri de intoxicații cu medicamente și în 2 cazuri de intoxicații cu insecticide.

## CONCLUZII

Intoxicațiile acute la copil înregistrează o creștere importantă în ultimii ani în toată țara (11). Prevalența injuriei renale toxice la copil este de 1% însă prognosticul acestor cazuri este de multe ori rezervat, mortalitatea fiind de 32%. Cazurile cu injurie renală acută toxică, precum și factorii de risc asociați trebuie identificați și diagnosticați rapid în vederea instituirii unui tratament ierarhizat precoce și eficient. Frecvent, IRA la copil este subevaluată și subdiagnosticată criteriile de diagnostic pRIFLE nu trebuie să lipsească din protocoalele de diagnostic și tratament ale tuturor intoxicațiilor acute grave ale copilului. Utilizarea judicioasă a medicamentelor nefrotoxice, împreună cu hidratarea corespunzătoare, reprezintă măsurile cele mai importante pentru prevenirea instalării injuriei renale toxice din timpul spitalizărilor.