

Clinica de pediatrie din Tg.-Mureș (cond.: prof. Gy. Puskás, doctor-dócent)

## NEFRITELE VIRALE

Gy. Puskás, C. Rusnac, Sevastița Ungureanu

Progresele importante pe care inframicrobiologia le-a făcut în ultimele decenii au avut evident o influență corespunzătoare asupra etiologiei nefritelor acute, ceea ce a dus în ultima decadă la necesitatea reconsiderării unor concepții care păreau că stau pe o bază solidă și de nezdruincinat. Așa de pildă, numai cu puțin timp în urmă, etiologia glomerulonefritelor acute se rezuma aproape exclusiv la infecția streptococică (16). Alte infecții bacteriene (pneumococică, stafilococică, meningococică, tifică etc.) intrau rar în discuție și în general tendința autorilor contemporani este de a considera că aceste nefrite au fost insuficient investigate bacteriologic și că, de fapt, în toate cazurile a existat o suprainfecție cu streptococi (6).

Dacă rolul infecțiilor enumerate mai sus poate fi discutat, cercetări bacteriologice, virusologice și serologice complexe, făcute în ultimii ani (în special într-o serie de nefrite epidemice), au permis să se afirme totuși existența unor glomerulonefrite acute nestreptococice. Cu această ocazie s-a emis și ipoteza etiologiei virotice a unor astfel de nefrite, ipoteză ulterior confirmată, fiind astăzi unanim acceptată. Ea se bazează pe izolarea din urina unor bolnavi de glomerulonefrită difuză acută, a unui virus care, inoculat la cobai, a fost capabil să reproducă boala (32); existența a numeroase epidemii de nefrită acută nestreptococică, dar mai ales pe demonstrarea leziunii anatomice în clinica umană, la bolnavii cu asemenea forme epidemice de nefrită (2). Pe baza acestor date se poate considera deschisă epoca nefritelor acute de origine virotică (6).

### Istoric

Afectarea rinichiului de către virusuri este cunoscută de foarte mulți ani. Probabil că cel mai vechi document care atestă interesarea renală într-o boală virotică este descrierea semnelor de suferință renală în parotidita epidemică, făcută de *Pratolongo*, în 1572 (citată de 6). De atunci s-au identificat afectări renale într-o serie de viroze bine etichetate: gripă, febră galbenă, hepatită epidemică, febrele eruptive (între care și așa numita febră hemoragică), pneumonie atipică primară, zona zoster cu localizare lombară etc. (5, 6, 24). Manifestările renale din aceste viroze au fost considerate însă, dată fiind raritatea lor, drept complicații ale bolilor respective, cu excepția hepatitei epidemice, în care interesarea renală și hepatică pot evolua concomitent (5).

Ipoteza existenței unei afectări renale ca primă și singură manifestare morbidă a unei infecții virotice încă neetichetate, s-a formulat de mult timp, o dată cu descrierea unor epidemii de nefrită acută. Astfel, în timpul războiului de secesiune, *Fitz* (citată de 6) a descris 14.000 de cazuri de nefrită acută între care multe au fost foarte probabil de natură virală. În timpul primului război mondial, *Volhard*, *Ameuille* și *Parisot* (citați de 16) au descris așa zisa „nefrită de tranșee”, căreia azi toți autorii (6, 34) tind să-i atribuie origine virală. În cursul celui de al 2-lea război mondial, autorii sovietici (36) au descris nefritele survenite în cursul Marelui Război pentru Apărarea Patriei, dintre care o mare parte au putut fi de natură virală. Ulterior, astfel de epidemii de nefrită acută au fost descrise în aproape toată lumea: în Bulgaria (4, 37), în Iugoslavia (29), în Olanda (7), în Scandinavia (19), în Anglia (26), în Canada (17), în Japonia (32) și în Statele Unite (28).

Natura virotică a multora din aceste epidemii a fost adeseori dovedită, dar pînă în 1957 nu au existat documente anatomice în acest sens. Ipoteza a fost totuși net conturată în 1952, cînd *Sakamoto* și colab. (32) au reușit să izoleze din urina unor bolnavi de glomerulonefrită difuză acută un virus specific. Prin inoculare intraperitoneală la cobai, acest virus a reprodus nefrita acută experimentală cu proteinurie și hematurie, însoțită de un sindrom toxi-infecțios acut. În 1957 *Bates* și colab. (2) au adus primele documente anatomice în clinica umană, care au arătat leziuni de glomerulonefrită difuză acută în „nefrite acute epidemice” nestreptococice. În cadrul unei astfel de epidemii ei au studiat clinic, biologic, serologic și histologic (prin puncție-biopsie renală) 10 bolnavi care prezentau glomerulonefrită difuză acută, la care printr-un studiu repetat al diferiților anticorpi antistreptococi, a putut fi exclusă originea streptococică. În schimb, caracterele particulare (interval liber scurt între infecția faringiană și afectarea renală, frecvența hematuriei, raritatea edemelor, a hipertensiunii arteriale și reversibilitatea rapidă a leziunilor glomerulare) au făcut pe autori să admită o infecție virală specifică cu localizare elective.

La noi, contribuții prețioase la cunoașterea nefritelor virale au adus: *Dimitriu* și *Beromade* (5, 6), *Șt. Nicolau* și colab. (20, 21, 22), *Cajal* (3), *Marinescu* (14, 15, 16), *Popescu* (27) ș. a.

### *Etiopatogenie*

Nefritele virale, apărînd ca determinări secundare în cursul virozelor cunoscute, pot fi produse de o serie întreagă de virusuri: gripal, vaccinal, adeno, ECHO, urlian, herpetic, rujeolic, poliomielitice (16). În cazul nefritelor virale primitive, cu excepția celor ale lui *Sakamoto*, virusul nu a fost încă studiat. Se cunoaște numai nefrotropismul său particular și caracterul epidemice constant, ceea ce a determinat pe autorii scandinavi (19) să creadă că se poate vorbi de o „nefrită epidemică”, așa cum se vorbește de o hepatită epidemică. Frecvența formelor sporadice fiind pe de altă parte la fel de mare (18), este posibil să existe mai multe tipuri de virusuri nefrotrope sau poate și unele rickettsii (6, 18), ale căror determinări renale unui autor (18, 30) le înglobează tot în cadrul nefritelor virale.

În ce privește mecanismul patogenic, se pare că atingerea renală virală se face în majoritatea cazurilor în mod direct (16). Principala dovadă în acest sens este experiența lui *Sakamoto* (32) și absența intervalului liber sau un interval liber foarte scurt între infecția rinofaringiană și apariția nefritei. Alți autori nu exclud însă nici intervenția unui mecanism alergic, ca în cazul descris de *Michon* (18), la care fenomenele de nefrită au apărut după 12 zile de la o angină gripală sau a unui mecanism hetero-alergic, ca în cazul descris de *Kaplan* (12) al unui copil de 7 ani care la două luni după gripă, cu ocazia unei revaccinări antivariolice, face altă encefalită cit și nefrită.

În sfîrșit, în unele cazuri de nefrite virale cu caracter malign, trebuie incriminată nu numai o atingere renală directă, ci și o interesare neurovasculară generalizată (16). Astfel, după *Michon* (18), nefrita din cursul zonei zoster este mai intensă în cazul cînd virusul se localizează la nivelul segmentului vertebral  $D_{12-4}$ .

Sub raport epidemiologic s-a dovedit că nefritele virale survin mai des în mod epidemic, deși nu sînt excluse nici cazurile izolate. De aceea rolul patogen al virusului va fi suspectat îndeosebi în cazurile de nefrite epidemice (16). În ceea ce privește drumul pe care-l parcurge virusul de la sursă și pînă la om, acesta este bine cunoscut în cazul nefritelor secundare virozelor obișnuite și insuficient studiat în cazul nefritelor virale primitive. În cazurile sale *Myhrum* (19) afirmă că virusul s-ar fi transmis prin intermediul șoarecelui.

### *Anatomie patologică*

Numărul redus al cazurilor descrise și benignitatea afecțiunii nu au permis pînă în prezent conturarea unui tablou anatomicopatologic. Pe baza examenelor ne-

croptice, puține la număr, și mai ales a biopuncțiilor renale și a cercetărilor experimentale pe animale, se pot trage totuși unele concluzii (8, 14, 16). Macroscopic, rinichii sînt ușor măriți ca volum, au suprafața netedă și cu zone palide, ce alternează cu zone roșietice. În secțiune parenchimul este moale, edematos, dar alit coricala cît și medulara și-au pierdut aspectul normal și linia de demarcație dintre ele (16).

Microscopic se descriu leziuni polimorfe (5, 6, 16) glomerulare (glomerulită proliferativă, interesînd atît endoteliul cît și epitelul) și interstițiale (edem important și infiltrat limfo-plasmocitar) sau tubulare ori mixte (tubulointerstițiale), ca în cazurile descrise de Michon (18). În orice caz aceste leziuni sînt mult mai discrete și de regulă mai localizate decît cele din nefritele clasice (16). Rămîne ca cercetările ulterioare, și în special cele de microscopie electronică, să aducă noi contribuții la cunoașterea acestei probleme.

### Simptomatologia

Nefritele virale apar de obicei concomitent sau la scurt timp (2—3 zile) de la apariția unui sindrom acut rino-faringian și numai rareori după trecerea procesului infecțios viral (6, 16).

În cazul nefritelor secundare, manifestările renale apar în cadrul unui context viral manifestat, fie prin fenomene meningo-encefalitice, fie prin atingeri cardiace (miocardite) sau pulmonare (pneumopații interstițiale) ori hepatice (hepatită epidemică) etc. În caz că virusul cauzal se fixează de la început la nivelul rinichiului și produce manifestări numai din partea acestui organ, debutul bolii este acut, cu febră (37°5—38°5), catar respirator și sindrom pseudogripal (mialgii, artralgii, cefalee, oboseală etc). Fără interval liber, sau cu un interval liber foarte scurt, se instalează semnele de suferință renală. Starea generală rămîne de regulă satisfăcătoare pe toată durata bolii. Lojile renale sînt cel mai des dureroase, uneori ca într-o colică nefritică (18).

Atît în cazul formelor secundare, cît și al celor primitive, nefrita virală se poate manifesta însă sub toate aspectele nefritelor acute clasice: albuminurice, hematurice, azotemice, edematoase, oligo-anurice, hipertensive etc. (16, 18). De cele mai multe ori urina este rară, oligurică și cu caracter net hematuric. Examenul urinei pune în evidență o albuminurie moderată, iar sedimentul urinar arată prezența de hematii, cilindri hialini și granuloși. Probele funcționale renale nu sînt alterate decît în mică măsură. În schimb ureea în sînge poate să crească pînă la 3—4 gr ‰, dar numai pentru scurt timp. Creșteri moderate și tranzitorii pot suferi și celelalte substanțe azotate din sînge: acidul uric, creatinina etc., însă modificările balanței electrolitice ale sîngelui sînt destul de discrete. În unele cazuri apare un edem palpebral tranzitoriu, în altele o creștere ușoară a tensiunii arteriale, mai ales la începutul bolii (6, 16).

Spre deosebire de nefritele acute streptococice, care evoluează de obicei cu toate cele patru mari sindroame (urinar, edematos, hipertensiv și hiperazotemic), nefritele virale sînt mai des mono- sau oligosimptomatice, formele complete survenind în mod excepțional (5, 6, 16, 18). După Bates (2), nefritele virale sînt mai ales hematurice și azotemice. Simptomatologia depinde însă, așa cum se va vedea la formele clinice, și de virusul cauzal.

### Formele clinice

Se pare că formele clinice de nefrită virală țin în primul rînd de virusul care determină manifestările renale. Astfel, nefrita gripală evoluează mai mult cu sindrom azotemic și mai puțin cu albuminurie sau hipertensiune (5, 18). Nefrita cu adeno-virus se manifestă în special prin albuminurie, hematurie și azotemie (16), în timp ce nefrita cu virus ECHO se traduce mai des prin albuminurie, hematurie și mai rar prin azotemie etc. (18, 35). În al doilea rînd s-a constatat că nefritele

virale primitive, care anatomic realizează aspectul de glomerulită, se limitează frecvent la o hematurie macroscopică cu proteinurie și cilindruerie, spre deosebire de nefritile de tip interstițial care se manifestă în special prin oligurie marcată și hiperazotemie (5, 6).

### *Diagnosticul pozitiv*

Diagnosticul nefritelor virale comportă pe de o parte recunoașterea suferinței renale, iar pe de altă parte precizarea etiologiei virale.

Recunoașterea suferinței renale se face în linii mari după aceleași simptome clinice și de laborator ca și în cazul nefritelor clasice: oligurie, albuminurie, hematurie, cilindruerie, azotemie, edem și hipertensiune arterială.

Presupunerea etiologiei virale se poate face din punct de vedere clinic după:

— debutul fără interval liber, sau la scurt interval, după un episod infecțios de obicei rinofaringian;

— evoluția relativ scurtă și cu o stare generală bună pe toată durata bolii;

— caracterul mono- sau oligosimptomatic și fugace al manifestărilor renale;

— asocierea, în cazul nefritelor secundare, cu o pneumonie interstițială, miocardită virală, meningoencefalită acută, hepatită epidemică sau alte maladii infecto-contagioase de origine virală, ori cu o febră prelungită și de natură „nedeterminată”, în cazul nefritelor primitive;

— vindecarea fără sechele, fără trecere în stadiu subacut sau cronic de boală;

— apariția în focare epidemice;

— rezistența la antibioticele uzuale.

Originea virală a bolii mai poate fi sugerată și de unele examene curente de laborator ca:

— leucograma, mai des cu leucopenie și limfomonocitoză, decît cu un număr normal de leucocite, sau cu hiperleucocitoză (mononucleoză infecțioasă);

— absența streptococului hemolitic la nivelul rinofaringelui și a anticorpilor antistreptococi în sânge.

Etiologia virală a unei nefrite acute se precizează însă numai pe baza cercetărilor inframicrobiologice (virusologice și serologice). Astfel, la începutul bolii se va încerca izolarea virusului prin inocularea produsului patogen (exudat faringian, sânge, urină etc.), fie la animale de experiență (șoarece, iepure, maimuță etc.), fie pe ouă embrionate de găină sau pe culturi de țesuturi și identificarea virusului prin metode serologice.

După ziua a 10-a de boală, diagnosticul se va completa cu reacțiile de fixare a complementului, de hemaglutinare și hemaglutinoînhibare.

Bine înțeles aceste probe au valoare dacă sînt pozitive la examinări repetate și dacă intensitatea lor crește în timp.

Pentru stabilirea originii virale a unei nefrite acute sînt utile și așa-zisele „probe de orientare”: prezența aglutininelor la rece, reacția Paul-Bunnell-Hängănuițu, reacția Bordet-Wassermann, probele de disproteinemie care s-au arătat pozitive într-o serie de viroze, trădînd o labilitate nespecifică a serului (6, 16, 18).

În sfîrșit, după unii autori (14, 15, 16, 18) și examenul histopatologic făcut în urma biopuncțiilor renale ar fi capabil să ne furnizeze anumite date privind natura virală a unor nefrite, prin punerea în evidență, în unele cazuri, a incluziilor sau formațiunilor corpusculare, devenite clasice în virusologie.

### *Diagnosticul diferențial*

Nefritele de etiologie virală se vor diferenția în primul rînd de nefritele microbiene și în deosebi de cele de origine streptococică. În cazul nefritelor virale la prelevări repetate din faringe lipsesc însă streptococii, iar studiul repetat al anticorpilor antistreptococi este negativ. Pentru nefrita virală mai pledează: intervalul de timp scurs între infecția rinofaringiană și manifestările renale, care este mult

mai scurt decît în cazul nefritelor streptococice, frecvența hematuriei macroscopice, raritatea sau discreția edemului și a hipertensiunii arteriale, reversibilitatea leziunilor glomerulare și prognosticul foarte favorabil.

În al doilea rînd, diagnosticul diferențial se va face cu glomerulonefritele embolice „în focar”, produse de emboliile microbiene și deci de acțiunea directă a micribilor asupra glomerulului renal. În aceste cazuri există însă un tablou clinic septemic, iar hemocultura este pozitivă pentru germenu în cauză, ceea ce nu se întîmplă în nefritele virale.

După ce am stabilit diagnosticul de nefrită virală, trebuie să facem diagnosticul diferențial al diverselor nefrite virale, ceea ce se realizează numai pe baza unor cercetări inframicrobiologice speciale.

#### *Evoluția și prognosticul*

Evoluția nefritelor virale este de obicei scurtă (10—14 zile) și benignă, cel mai adese fără febră și cu o stare generală satisfăcătoare pe toată durata bolii (6, 16, 18). Uneori sindromul urinar mai poate persista cîva timp după revenirea la normal a celorlalte simptome, dar nu se ajunge la o evoluție subacută sau cronică (16).

Cazuri cu evoluție severă, realizînd tabloul de insuficiență renală acută, se întîlnesc destul de rar, dar și acestea se vindecă de obicei tot prin restitutio ad integrum și numai rar se cronicizează.

Prognosticul este de regulă bun, constituînd alături de lipsa obișnuită de trecere în cronicitate principalele semne care deosebesc nefrita virală de cea streptococică (16, 18).

#### *Tratament*

Tratamentul de fond atît în nefrita virală, cît și în cea clasică, îl constituie repausul la pat și regimul alimentar. Repausul într-o cameră caldută trebuie respectat cu toată strictețea și pe toată durata bolii. Reluarea activității se va face în mod progresiv și cu mare prudență, numai după scăderea netă a hematuriei și a edemelor sau a hipertensiunii, atunci cînd acestea există.

Regimul alimentar va fi la început hidro — fructo — zaharat, complet lipsit de sare, apoi, pe măsură ce semnele de suferință renală se ameliorează, se vor adăuga legume și zarzavaturi, făinoase, lapte, trecîndu-se pe măsura vindecării bolii la un regim mixt obișnuit.

Ca tratament medicamentos, benignitatea bolii nu ridică probleme deosebite în ce privește administrarea antibioticelor. În lipsa unui tratament etiologic antivirotic se pot utiliza și antibioticele uzuale (penicilină, streptomycină, eventual tetraciclină) mai mult pentru combaterea suprainfecțiilor cu germeni microbieni, dar și acestea pentru scurt timp. Accentul se va pune pe vitamine (doze mari de vitamina C, P și A), calciu și eventual gamaglobuline. Ca tratament fizioterapic se pot face de la caz la caz ședințe cu raze infraroșii sau ultrascurte pe regiunea lombară ori numai aplicare locală de comprese calde uscate. Atunci cînd survin, în mod excepțional, complicații severe (anurie, hiperazotemie etc.) se va recurge la întreaga gamă de proceduri moderne (rinichi artificial, dializă peritoneală etc.).

În ce privește profilaxia, aceasta constă în evitarea focarelor epidemice, vaccinarea antivirală, administrarea de gamaglobuline și bineînțeles înlăturarea factorilor predispozanți la boală: frig, umezeală, surmenaj fizic.

În concluzie, rolul etiologic al virusurilor în producerea nefritelor acute, necunoscut pînă acum 10—15 ani, este astăzi unanim acceptat. Acest lucru se datorește atît succeselor obținute în studiul virozelor, cît și progreselor realizate în studiul patologiei renale.

În prezent aceste nefrite sînt diagnosticate încă rar, dat fiind pe de o parte benignitatea și lipsa lor de cunoaștere, pe de altă parte, greutatea efectuării de rutină a unor cercetări inframicrobiologice.

Dacă în cursul unor nefrite acute nestreptococice se vor face investigații inframicrobiologice, iar în cazul unor boli cu etiologie virotică cunoscută (gripă, hepatită epidemică, parotidită epidemică, febre eruptive etc.) sau numai presupusă (encefalite, miocardite, pneumonii interstițiale etc.) se vor face investigații în direcția unei suferințe renale, cu siguranță că se vor descoperi un număr tot mai mare de nefrite virale.

Sosit la redacție: 27 octombrie 1966.

### Bibliografie

1. AUSSANAIRE și colab.: Les glomerulo-nephritis, Ed. Masson, Paris, (1957);
2. BATES R. C., JENNINGS R. B., EARLE D. P.: Amer. J. Med. (1957), 23, 610; 3. CAJAL N.: Diagnosticul de laborator al inframicrobiodelor umane, Ed. Acad. R.P.R. (1958); 4. CHEMISHANSKI G., KALESHEU S.: Sovremennaja Meditina (Sofia), 9, 28; 5. DIMITRIU C. C., BERONIADE V., SOLOMON S.: Med. Int. (1958), 5, 687; 6. DIMITRIU C. C., BERONIADE V.: Nefrologie, Ed. Med. Buc. (1963); 7. FORMIJNE P.: Acta Scand. (1948), 129, 509; 8. GEORGE J. T., MAC DONALD J. C., PAYNE D. H., SLADE D. A.: Brit. Med. J. (1958), 2, 1381; 9. GERBAUT P. L., LORRAIN J., JEANDIN F.: Rev. Med. Nancy (1969), 134, 177; 10. GERBEAUX J., COUVREUR J., HERBERT J., JONAS A., VIRAT J., MAURIN J., CHANY GH.: Presse Med. (1960), 18, 675; 11. HOLTEN C.: Acta Med. Scand. (1956), 153, 443; 12. KAPLAN M., GRUMRACH R., SIGAL S., RIGADE P.: Bull. Mem. Soc. Med. Hôp. Paris (1957), 73, 22—83—24, 768; 13. LAGRUE G.: Gaz. Med. France (1958), 65, 1143; 14. MARINESCU G.: A 3-a Conferință națională de pediatrie, Tg.-Mureș (1956), 331; 15. MARINESCU G.: Conferința internațională asupra poliomielitei, Moscova (1960); 16. MARINESCU G., ANDRONESCU M.: Stud. cercet. inframicrob. (1962), 1, 111; 17. MARTIN J. K., NOWIE W.: Canad. Med. Ass. J., Toronto (1957), 77, 768; 18. MICHON P., LARCAN A., STREIFF F., HURIET C., BERTHIER X.: Presse Med. (1960), 9, 309; 19. MYHRAM G.: Acta Med. Scand. (1951), 140, 52; 20. NICOLAU ȘT. S., CAJAL N., MARINESCU G., CEPLEANU M.: Stud. cercet. inframicrob. parazitol. (1954), 5, 194; 21. NICOLAU ȘT. S.: Elemente de inframicrobiologie generală, Ed. Acad. R.P.R. (1956); 22. NICOLAU ȘT. S., RĂDULESCU AL., CAJAL N., CONSTANTINESCU N., MARINESCU G.: Poliomielite, Ed. Acad. R.P.R. (1961); 23. OLMER J., CASANOVA P.: Presse Med. (1949), 57, 814; 24. OTTO H., HORN E.: Z. Ges. Inn. Med. (1955), 15—16, 783; 25. PARRISH A. E., RUBENSTEIN N. H., HOWE J. S.: Amer. J. Med. (1955), 2, 237; 26. PLEYDELL M. J., HALL TURNER W.J.A.: Brit. Med. J. (1959), 2, 1382; 27. POPESCU I., CIOBANU V.: Med. Int. (1957), 12, 1083; 28. RAMMELKAMP C.: Amer. J. Clin. Pathol. (1956), 26, 555; 29. RISTEC L. B., JAKSIC B., SOCKOVIC C.: Acta Med. Iugoslavia (1950), 4, 250; 30. ROGER A., ROGER F.: Ann. Inst. Pasteur (1958), 94, 4, 521; 31. SABIN A. B., KRUMBIEGEL E. R., WIGAND R.: J. Dis. Child. (1958), 96, 197; 32. SAKAMOTO A., SUZUKI S., KATŌ H., ARIVOSHI T.: Tohoku, Jap. J. exp. Med. (1952), 56, 229; 33. SANFORD J. P., SULKIN E.: New. Angl. J. Med. (1959), 26, 1113; 34. SARRE H.: Die Nierenkrankheiten, Ed. G. Thieme, Stuttgart (1958); 35. SOLOMON L., WEINSTEIN M., TEWEN CHANG, ARTENSTEIN M. S., AMBROSE C. T.: J. Pediatrics (1959), 55, 609; 36. SMORODINTEV A. A., CIUDAKOV A. V., CIURILOV A. V.: Hemoragiceschii nefrozofrom, Medghiz, Moscova (1953); 37. TANCHEV I., EVTATIEV T. S.: Sovremennaja Meditina (Sofia), (1958), 9, 9; 38. THOELN H.: Schweiz. Med. Wschr. (1954), 84, 34, 963; 39. THOELN H., VOEGTLI J., RENSCHLER H., SCHAEFFER A.: Schweiz. Med. Wschr. (1956), 86, 35, 978; 40. VON OLDERHAUSEN H. F.: Deutsch. Med. Wschr. (1957), 82, 442.