



UNIVERSITATEA DE STAT DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE
“NICOLAE TESTEMIȚANU” DIN REPUBLICA MOLDOVA

Afectarea renală în infecția COVID-19 la copii

Ciuntu Angela, doc.hab.șt.med., prof.universitar,
Departamentul Pediatrie USMF “Nicolae Testemițanu”



Infecția cu SARS-CoV-2 se caracterizează prin complexitate și heterogenitate, fiind implicată afectarea multiorganică, inclusiv afectarea renală.

Leziunea renală acută reprezintă o complicație severă frecvent întâlnită la pacienții cu COVID-19, **fiind un marker de severitate și prognostic.**

Studii recente raportează că incidența LRA în COVID-19 este variabilă; totodată numeroase studii demonstrează că incidența înaltă a LRA la pacienții critici este asociată cu o evoluție mai severă a maladiei și un prognostic rezervat.



Epidemiologie

- Studiile inițiale efectuate în China au raportat incidența LRA de cca 7% cazuri și 23% cazuri în unitățile de terapie intensivă.
- Studii recente au demonstrat o incidență a LRA la copii de 2-3 % și până la 26 % în secțiile de terapie intensivă.
- Un studiu de cohortă derulat în rândul populației pediatrice din Marea Britanie, a remarcat că 46% copii au avut un nivel seric de creatinină peste limita superioară normală, iar 29% din ei au prezentat LRA.

Stewart,D.J., Hartley,J.C., Johnson,M. et. al. (2020). *Lancet Child Adolesc.Health*, 4:e28-e29



Epidemiologie

- Conform studiului multicentric efectuat în 60 de centre din 20 de țări din America și Europa *Critical Coronavirus And Kids Epidemiologic study* (CARE) incidența LRA în COVID-19 la copii constituie 18%.



González-Dambrauskas, S. et al. *Pediatrics* <https://doi.org/10.1542/peds.2020-1766> (2020).



- **Leziunea renală acută (LRA)** este definită funcțional drept o scădere rapidă a ratei de filtrare glomerulară, ceea ce duce la acumularea produșilor de creatinină și metaboliților azotați în sânge, prin incapacitatea rinichilor de a regla homeostazia fluidelor și electrolitelor.



- Conform *Clinical Diseases Improving Global Outcomes* (KDIGO) **Leziunea renală acută este definită** ca o creștere a creatininei serice cu 0,3 mg / dl (26,4 mmol / L) în decurs de 48 de ore sau o creștere cu 50% a creatininei serice în următoarele 7 zile de la momentul inițial.
- Stadializarea LRA a fost determinată după nivelul creatininei serice, cu creșteri de 1,5-1,9, 2,0-2,9 și 3 ori față de valorile inițiale, astfel aceste valori sunt definite ca LRA stadiile 1, 2 și respectiv 3. De asemenea, au fost luate în considerare și scăderea diurezei.

- Kellum JA, Lameire N, Aspelin P, Barsoum RS. (2012) *Kidney Int Suppl* 2:1-138



Clasificarea LRA (KDIGO)

Stadiul 1

Creșterea nivelului creatininei serice (SCr) de 1,5-1,9 ori față de valorile inițiale sau creșterea nivelului SCr $\geq 0,3$ mg/dl ($\geq 26,5$ $\mu\text{mol/L}$)

Debitul urinar $< 0,5$ ml/kg/oră în decurs de 6-12 ore

Stadiul 2

Creșterea nivelului SCr de 2,0-2,9 ori față de valorile inițiale

Debitul urinar $< 0,5$ ml/kg/oră ≥ 12 ore

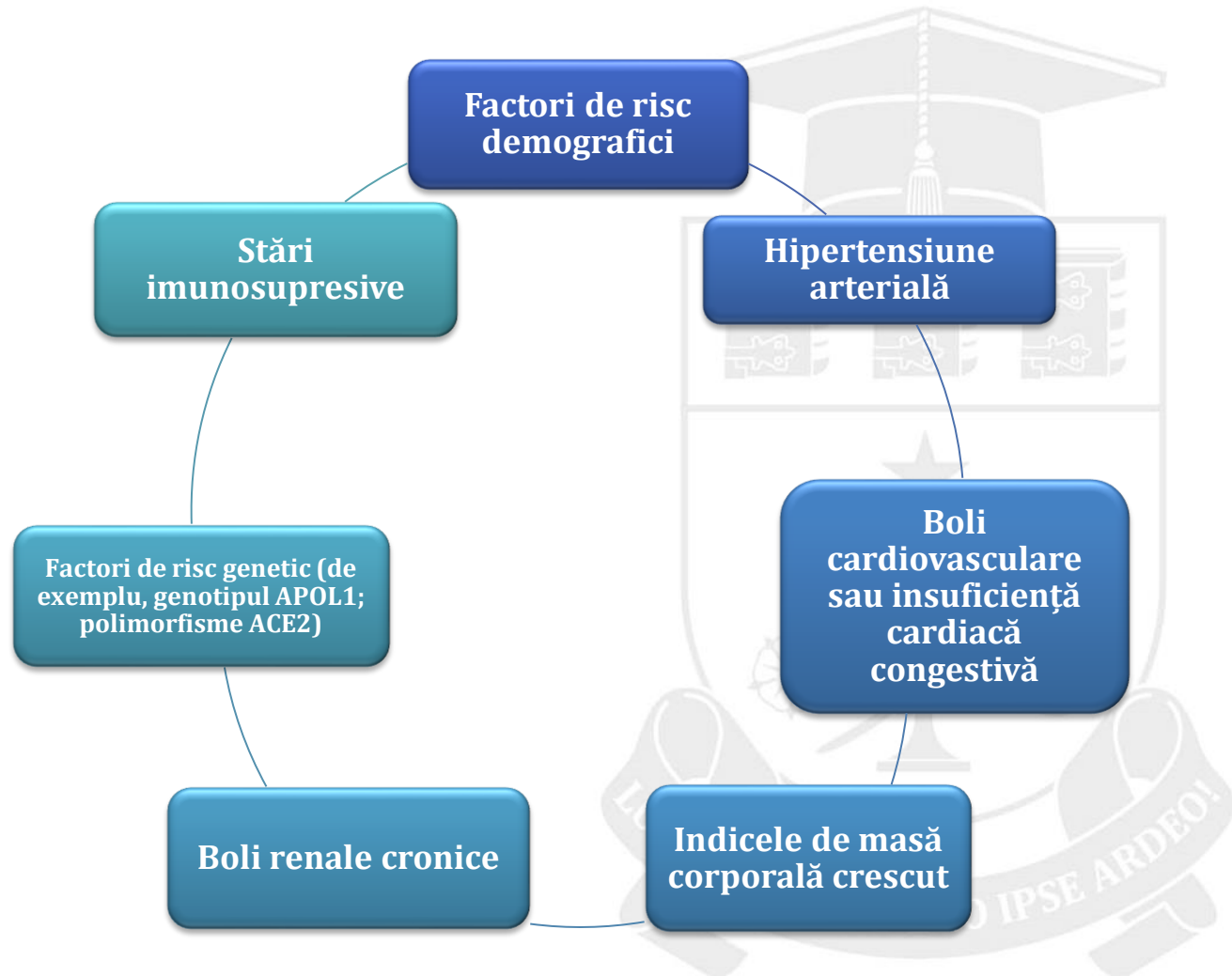
Stadiul 3

Creșterea nivelului SCr de 3,0 ori față de valorile inițiale sau creșterea nivelului SCr până la 4,0 mg/dl (353,6 $\mu\text{mol/l}$), sau inițierea tratamentului de substituție renală la pacienții < 18 ani, scăderea RFG până la 35 ml/min/1,73 m²

Debitul urinar $< 0,3$ ml/kg/h ≥ 24 ore sau anurie ≥ 12 ore



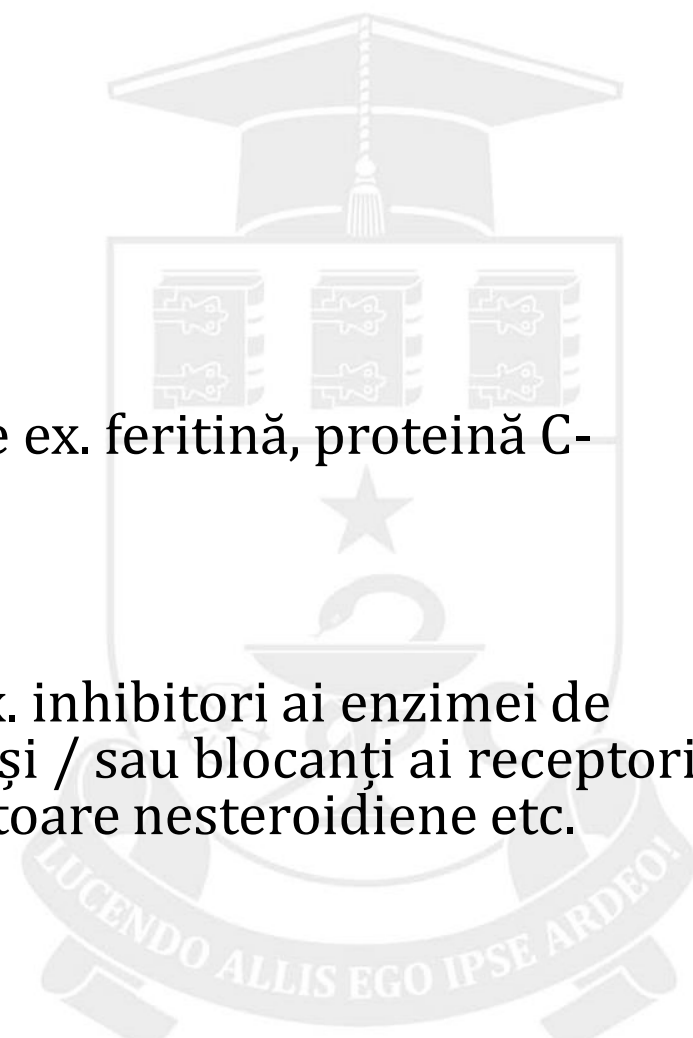
Factori de risc pentru LRA în COVID-19





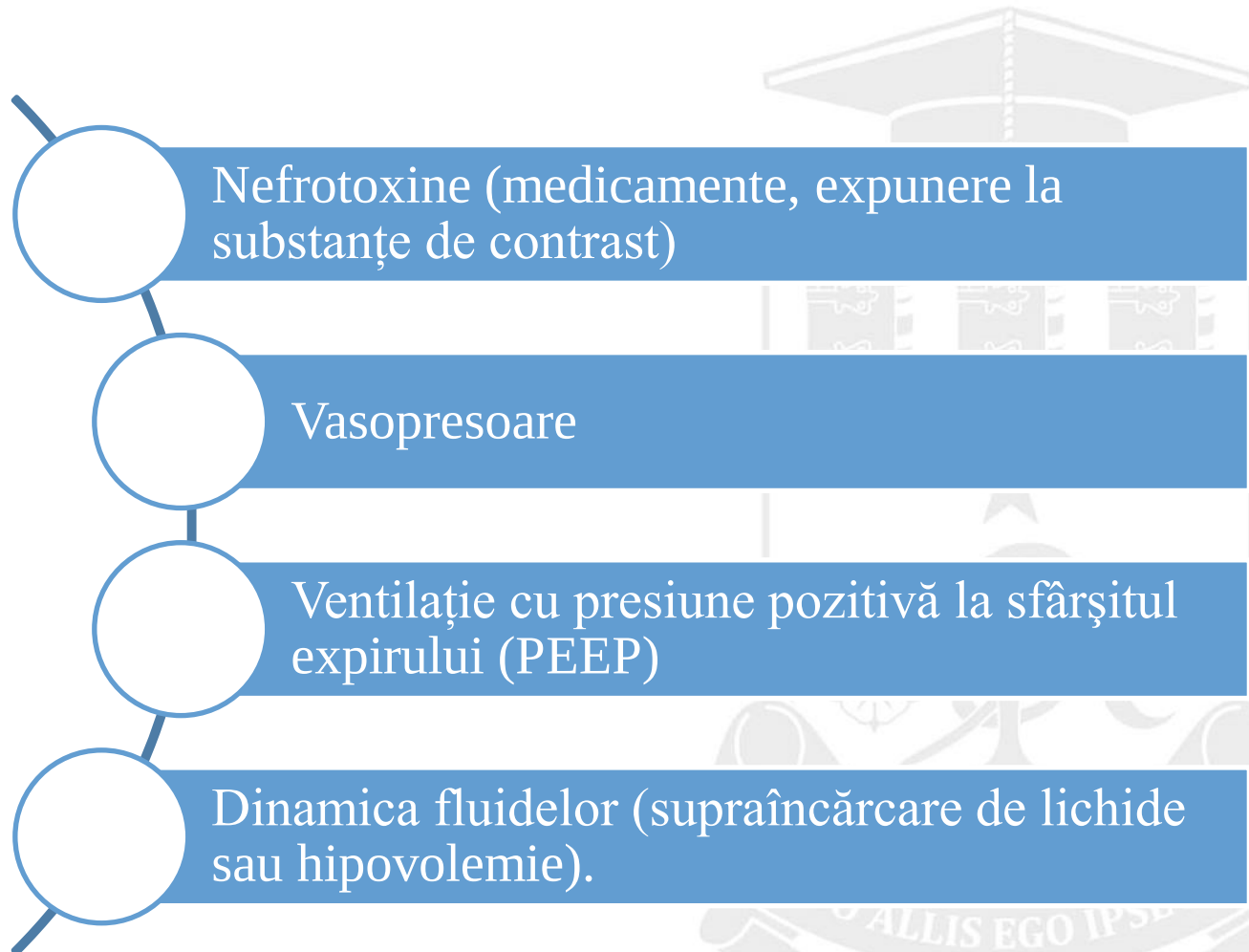
Factori de risc pentru LRA la admitere în staționar

- Severitatea infecției COVID-19
- Gradul de viremie
- Starea respiratorie
- Leucocitoză
- Limfopenie
- Markeri crescuți ai inflamației, de ex. feritină, proteină C-reactivă, D-dimerii
- Hipovolemie / Deshidratare
- Rabdomioliză
- Expunerea la medicamente, de ex. inhibitori ai enzimei de conversie a angiotensinei (IECA) și / sau blocați ai receptorilor angiotensinei (BRA), antiinflamatoare nesteroidiene etc.





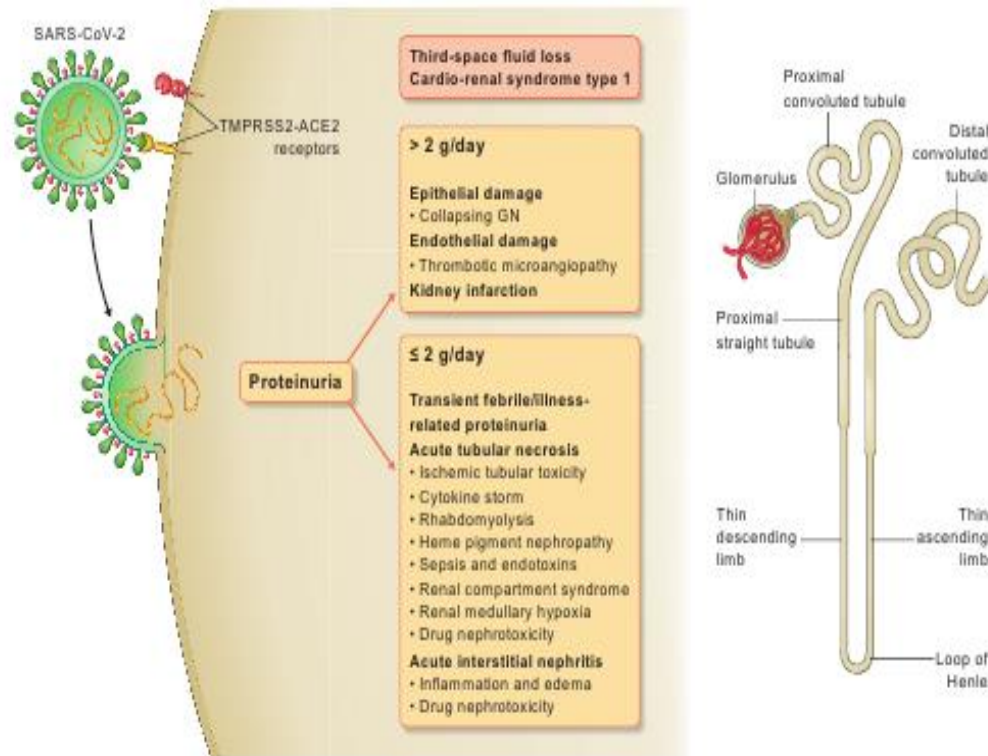
Factori de risc pentru LRA în timpul spitalizării





Mecanisme patofiziologice ale LRA în COVID-19

- LRA rezultă din interacțiunea mai multor variabile.

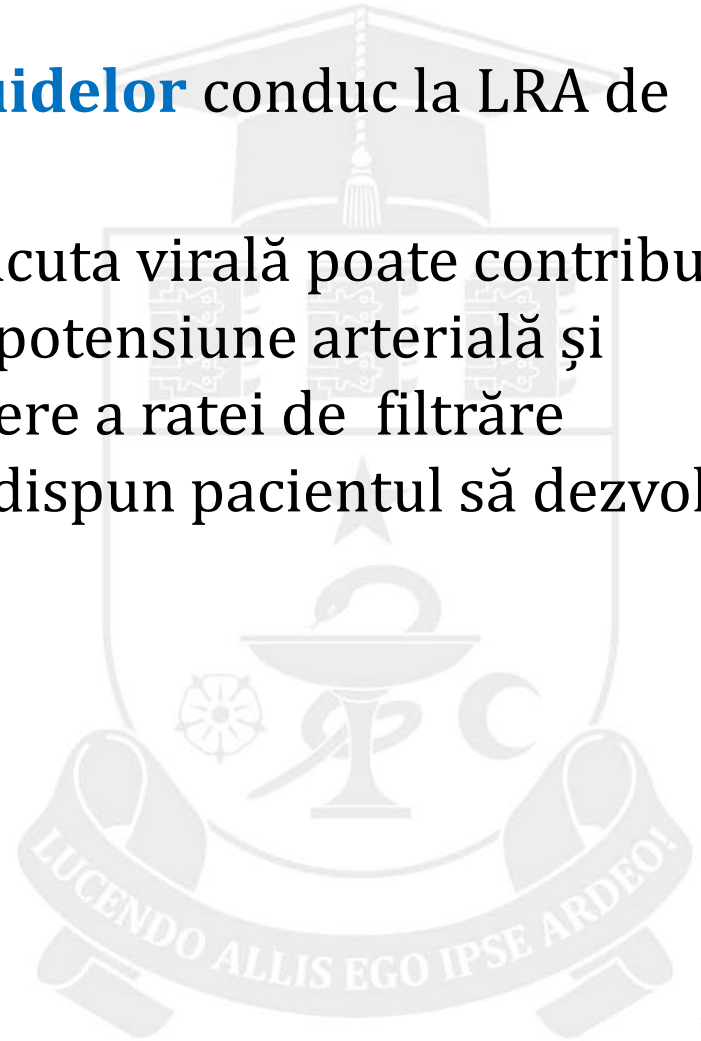




Mecanisme patofiziologice ale LRA în COVID-19

- **Tulburări ale echilibrului fluidelor** conduc la LRA de cauză prerenală.
- Cardiomiopatia și miocardita acută virală poate contribui la congestie venoasă renală, hipotensiune arterială și hipoperfuzie renală, și o reducere a ratei de filtrare glomerulară. Toate acestea predispun pacientul să dezvolte LRA.

- Hassan Izzedine, Kenar D. Jhaveri. Nephrol Dial Transplant (2020) 1–3

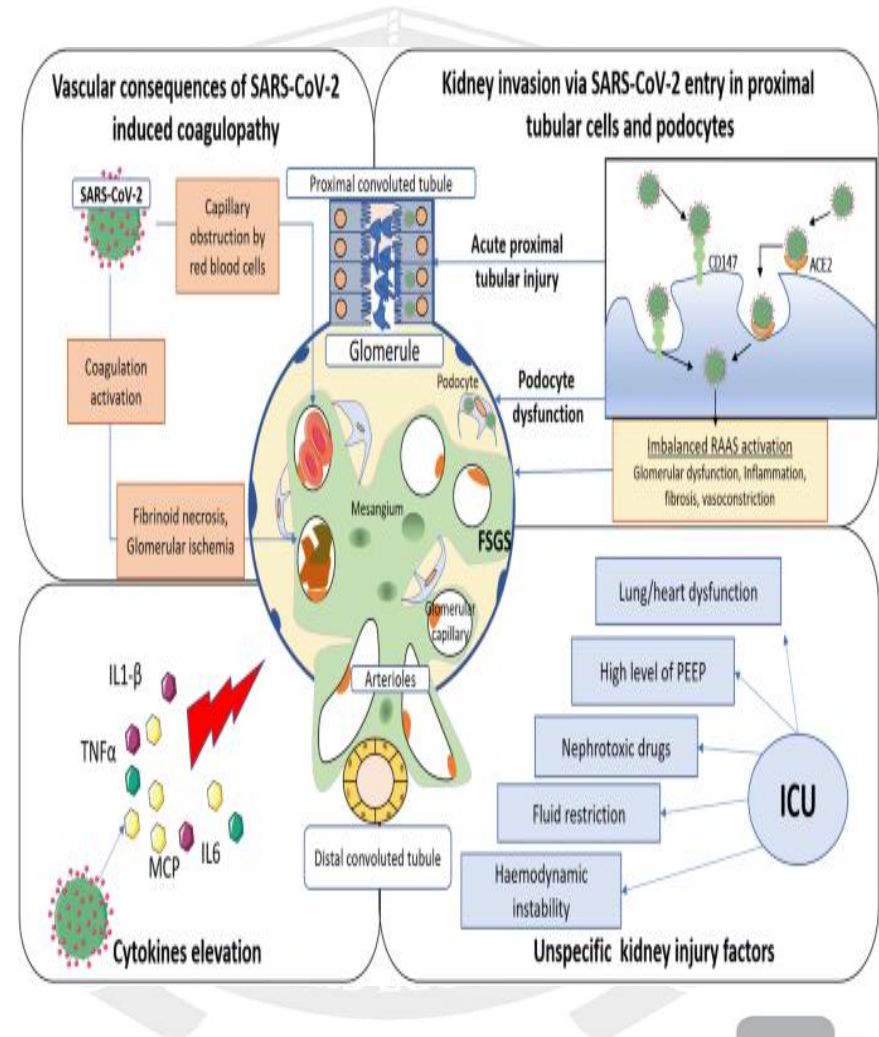




Mecanisme patofiziologice ale LRA în COVID-19

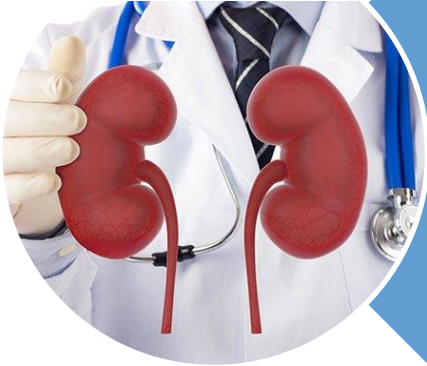
- **Leziuni tubulare toxice cauzate de sindromul de eliberare a citokinelor sau rabdomioliză**

Sindromul de eliberare a citokinelor, contribuie la instalarea hipoperfuziei care conduce la lezarea tubulilor renali. Infecția virală a celulelor alveolare are ca rezultat recrutarea masivă a celulelor imune, care produc cantități mari de citokine care pot media **leziuni tubulare toxice**. Administrarea de substanțe de contrast potențează, de asemenea, riscul de toxicitate tubulară.





Activarea căii Angiotensinei II



Interacțiunea dintre sindromul respirator acut sever cu coronavirus 2 (SARS-CoV-2) și receptorii angiotensinei II a fost propusă ca un mecanism potențial care contribuie la infectivitatea/virulența virusului.

COVID-19
Coronavirus



Interacțiunea poate facilita leziunile renale asociate SARS-CoV-2. Enzima de conversie a angiotensinei 1 (ACE1) se caracterizează printr-un polimorfism de deleție / inserție genetică (D / I) în intronul 16, care este asociat cu modificări ale concentrațiilor circulante și tisulare ale ECA. Alela D este asociată cu o expresie redusă a ACE2.



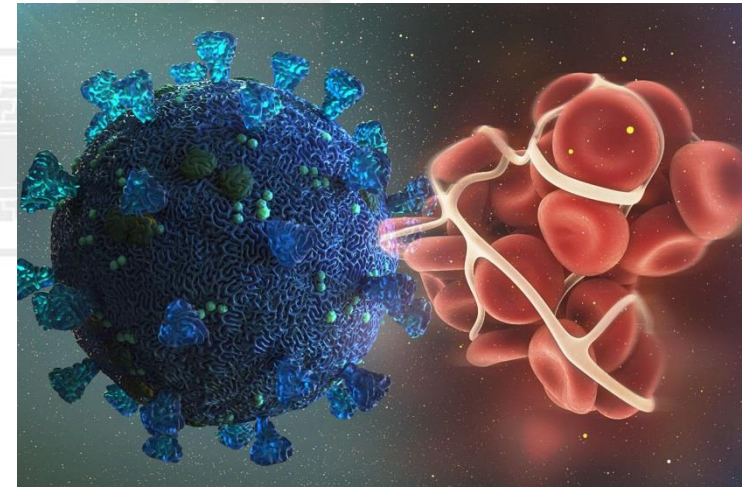
Mecanisme patofiziologice ale LRA în COVID-19

- **Studiile histologice** au demonstrat că expresia ACE2 este de aproximativ 100 de ori mai mare în rinichi comparativ cu plămânii, principala cale de infecție virală.
- Astfel, rinichiul este vulnerabil în infecția SARS-CoV-2, rezultând o leziune cauzată de efectul citopatologic direct al infecției virale.
- **Studii histopatologice** post-mortem pe un lot de 26 de pacienți adulți cu COVID - 19 au demonstrat leziuni tubulare acute proximale a rinichilor proeminente asociate cu pierderea epiteliului “marginii în perie”.
- Studii recente au demonstrat că nivelul ACE2 este extrem de exprimat în celulele tubulare a “marginii în perie”, iar unele particule de tip coronavirus au fost detectate în epiteliul tubular proximal renal, astfel susținând mecanismele citopatologice ale leziunilor renale. Tropismul selectiv pentru rinichi, a fost raportat la pacienții fără antecedente de boli renale cronice sau cei care nu au prezentat stări severe relaționate cu infecția SARS-CoV-2.



Mecanisme patofiziologice ale LRA în COVID-19

- **Disfuncția endotelială** - este caracterizată prin niveluri ridicate ale D- dimerilor și leziuni microvasculare – aceasta reprezintă un factor cheie de risc pentru coagulopatia asociată COVID-19.
 - Alte afecțiuni pro-trombotice moștenite sau dobândite, cum ar fi purpura trombotică trombocitopenică și sindromul hemolitic uremic atipic, pot contribui, de asemenea, la disfuncția endotelială și la coagulopatia la pacienții cu COVID-19.
 - **Studii recente raportează că activarea complementului și microangiopatia trombotică sunt mecanisme importante ale leziuniilor renale în infecția COVID-19.**
- Noris, M., Benigni, A. & Remuzzi, G. Kidney Int. 98, 314–322 (2020).





- Studiile recente au demonstrat că trombocitopenia și anemia, raportate la sugari, în asocierie cu creșterea nivelului de lactat dehidrogenaza, sugerează că microangiopatia poate fi o altă cauză subiacentă a LRA, care a fost descrisă în microangiopatia trombotică legată de activarea necontrolată a complementului.



Interferențe organice

- Studii recente au demonstrat relația dintre afectarea alveolară și cea tubulară - **axa plămân-rinichi** - în sindromul de detresă respiratorie acută.
 - În axa plămân-rinichi, a fost raportată o relație bidirecțională între afectarea alveolară și cea tubulară, ca urmare a supraproducției toxice a citokinelor din SARS-CoV-2.
 - Sindromul de detresă respiratorie acută poate provoca, de asemenea, hipoxie renală medulară, care la rândul său cauzează leziuni suplimentare a celulelor tubulare.
 - Epiteliul tubular renal lezat promovează reglarea ascendentă a IL-6, iar studiile recente au demonstrat, concentrația crescută a nivelelor IL-6 serice în LRA, care a fost asociată cu o permeabilitate mai mare alveolar-capilară și hemoragie pulmonară.
- Ronco C, Reis T. Nat Rev Nephrol 2020; 16: 308–310.



- **Axa cord-rinichi** sau sindromul cardiorenal pot contribui, de asemenea, la dezvoltarea LRA la pacienții cu COVID-19 care prezintă cardiomiopatie și / sau miocardită virală acută.
- Studii recente au raportat că LRA s-a dezvoltat, în medie, la 9 zile de la internare, în asocierie cu infecții secundare și leziuni cardiace acute.
- Cardiomiopatia și miocardita virală acută pot contribui la congestia venelor renale, hipotensiune arterială și hipoperfuzie renală, ducând la o reducere a ratei de filtrare glomerulară.

- Ronco C, Reis T. Nat Rev Nephrol 2020; 16: 308–310



Manifestările clinice

- **Manifestări generale**
- febră;
- tuse;
- oboseală;
- producția de spută;
- cefalee;
- hemoptizie;
- diaree;
- dispnee.
- **Cazuri severe:**
- febră;
- cianoză;
- hipoxemie;
- hipotensiune, etc.





Manifestări renale

LRA

Proteinurie - 44-63 %

Hematurie -26,9%

Niveluri crescute ale creatininei serice -15,5%

Urea sangvină crescută -14,1%

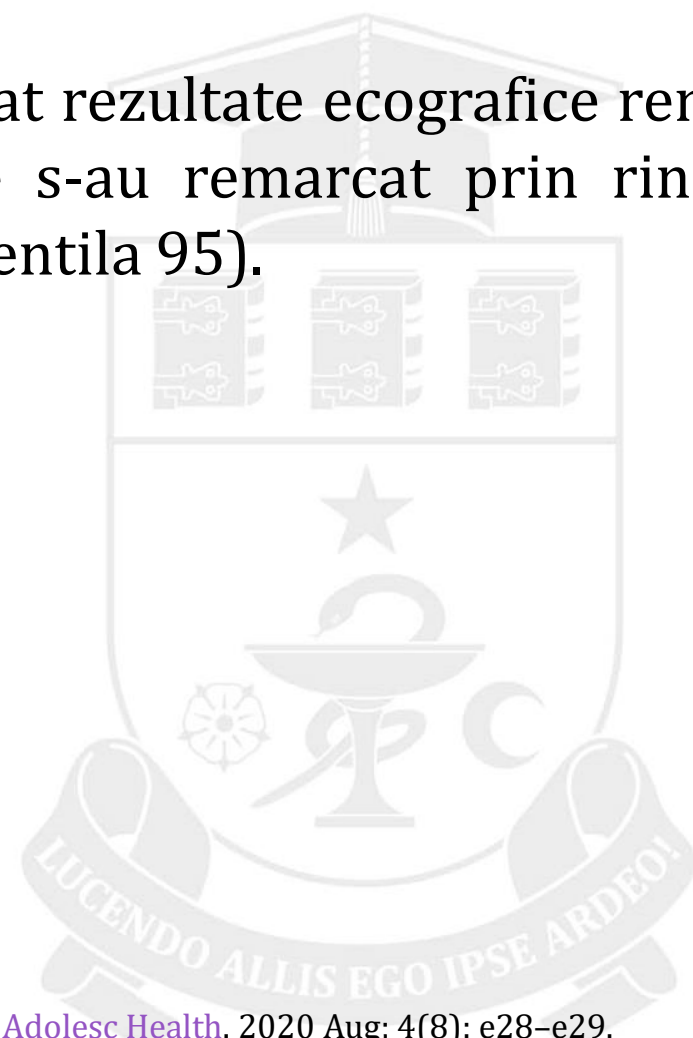
Dezechilibre electrolitice.

Acidoză metabolică

CT renal - inflamația și edem al parenchimului renal



- Un studiu de cohortă a raportat rezultate ecografice renale anormale (33% cazuri), care s-au remarcat prin rinichi majorați în dimensiuni (>percentila 95).



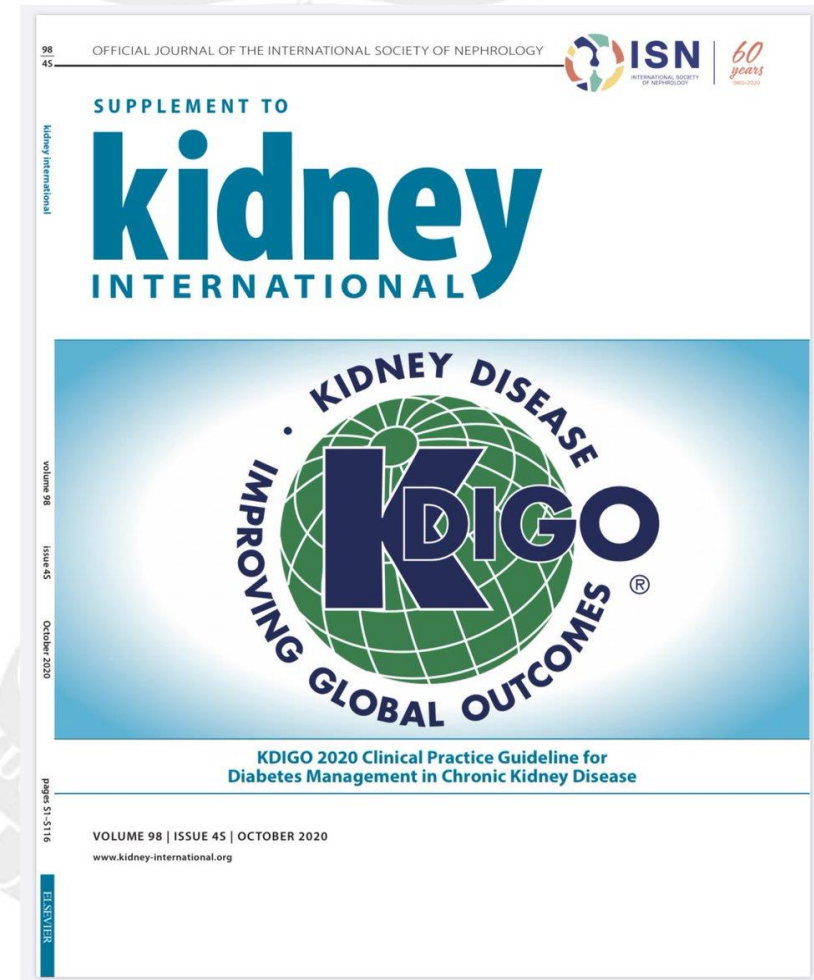
[Douglas J Stewart, John C Hartley, Mae Johnson, Lancet Child Adolesc Health. 2020 Aug; 4\(8\): e28–e29.](#)



Diagnosticul

Diagnosticul de LRA complicat cu COVID-19 este stabilit pe criteriile LRA conform protocolului KDIGO.

- LRA este monitorizată prin:
- evaluarea diurezei;
- echilibrului de fluide;
- funcții renale (ureea și creatinina serică);
- electroliții.





Monitorizarea pacienților pediatrici cu COVID-19 cu risc de LRA

1. Evaluarea zilnică a stării volumului la examinarea clinică și evaluarea hemodinamică neinvazivă prin ecografie Doppler sau ecocardiografie.
2. Individualizarea țintelor echilibrului fluidelor pentru a viza statutul de volum optim al copiilor dacă se prezintă cu depleție volemică sau dacă se evită supraîncărcarea de lichid peste 10%. Suprasolicitarea cu lichide poate duce la agravarea statutului respirator a pacientului.
3. Monitorizarea ureei, creatininei serice și electroliților la internare și apoi la 24-48h
4. Monitorizarea diurezei
5. Examinarea zilnică a medicației și sistarea administrării medicamentelor care pot crește riscul de LRA.



Histologie

- Infecția cu SARS-CoV-2 induce necroza tubulară acută prin citotoxicitate directă și leziuni mediate imune.
- *Microscopie optică*: leziuni acute ale tubilor proximali renali.
- *Imunohistochimie*: proteină nucleocapsidă virală în celulele tubulare renale ale țesuturilor infectate.
- *Microscopie electronică*: incluziuni virale în spațiul peritubular și particule virale în celulele endoteliale ale anselor capilare glomerulare.



Tratamentul LRA

- **Principiile de bază includ:**
- evaluarea fluidelor;
- evaluarea hemodinamicii;
- revizuirea sau modificarea medicației nefrotoxice; instituirea timpurie a nutriției enterale;
- gestionarea dereglărilor electrolitilor și a anomaliilor acido-bazice conform ghidurilor KDIGO și ghidurilor de septicemie.



1. Strategiile bazate pe ghidul KDIGO și alte linii directoare relevante sunt adecvate pentru prevenirea și gestionarea fundamentală a LRA în COVID-19.
2. Se recomandă monitorizarea funcției rinichilor ([nivel de evidență: 1B](#))
3. Se recomandă managementul individualizat al fluidelor și al hemodinamicii pe baza evaluării dinamice a stării cardiovasculare ([nivel de evidență: 1B](#))
4. Se recomandă utilizarea cristaloizelor echilibrate ca management inițial pentru extinderea volumului intravascular la pacienții cu/sau risc de LRA și COVID-19, cu excepția cazurilor în care există o indicație pentru alte fluide. ([nivel de evidență: 1A](#))
5. Se sugerează monitorizarea hiperglicemiei și utilizarea unor strategii intensive de reducere a glucozei la pacienții cu risc crescut ([nivel de evidență: 2C](#))
6. Se recomandă limitarea expunerii la medicamente nefrotoxice în cazurile unde este posibil și o monitorizare atentă atunci când sunt necesare preparate nefrotoxice ([nivel de evidență: 1B](#))
7. Se recomandă optimizarea volumului intravascular ca singura intervenție specifică pentru a preveni LRA asociată cu substanțe de contrast ([nivel de dovadă: 1A](#)).



Indicații pentru terapie de substituție renală



dezechilibre electrolitice

azotemie

suprasolicitare cu lichide

tulburări acido-bazice ce nu răspund la managementul medical



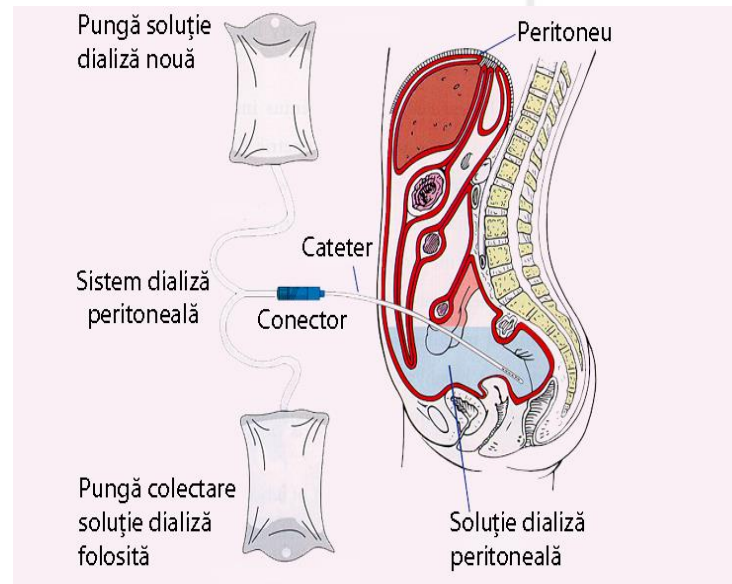
Modalitatea terapiei de substituție renală la copii:

- **hemofiltratie venovenoză continuă**
(*continuous venovenous hemofiltration (CVVH)*) -21%;
- **hemodializă venovenoză continuă**
(*continuous venovenous hemodialysis (CVVHD)*) -48%;
- **hemodiafiltrație venovenoză continuă**
(*continuous venovenous hemodiafiltration (CVVHDF)*).



Dializa peritoneală

- **Dializa peritoneală (DP)** reprezintă o alternativă fezabilă la copiii cu LRA, mai ales când anticoagularea circuitelor extracorporale constituie o provocare.

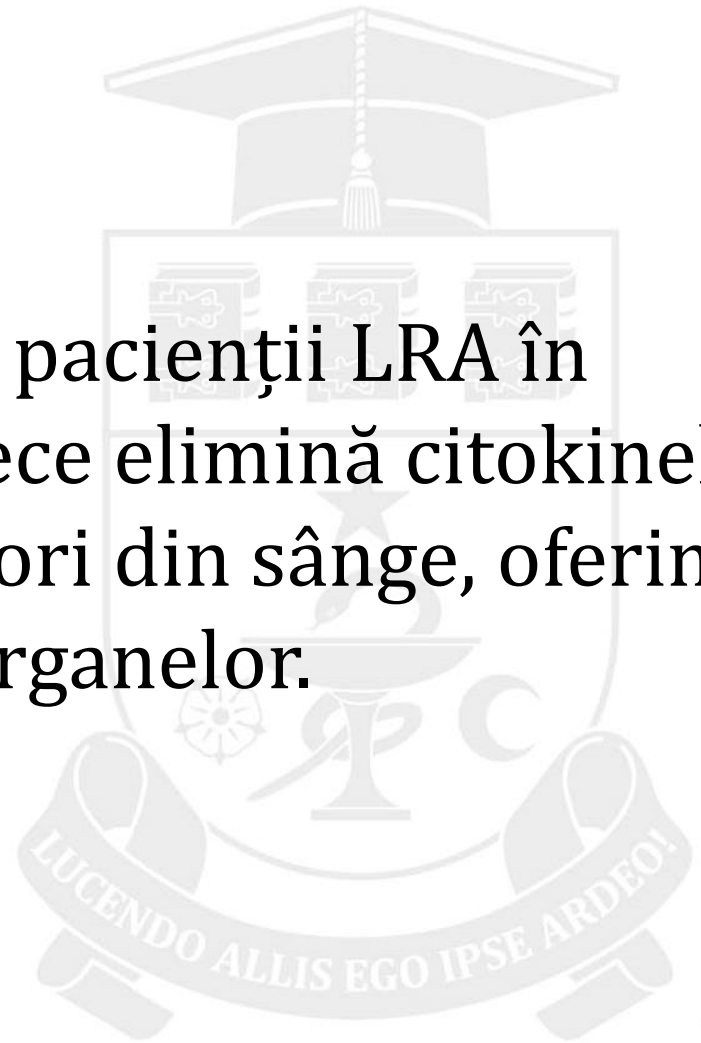




Alte terapii extracorporale

- **hemoperfuzia**
- **hemoabsorbția**

teoretic pot fi benefice la pacienții LRA în infecția COVID-19 deoarece elimină citokinele și alți mediatori inflamatori din sânge, oferind sprijin hemodinamic și organelor.





Mecanisme de recuperare

- Deși nu este cunoscut dacă fibroza renală apare la pacienții care se recuperează după LRA relaționată cu COVID-19, dezvoltarea fibrozei și progresia spre BCR la pacienții care se recuperează după alte forme de LRA sugerează că acest scenariu este probabil.
- Pierderea nefronilor funcționali după leziuni renale acute ar putea spori dezvoltarea fibrozei renale.

Kashani, K. et al. Quality improvement goals for acute kidney injury. Clin. J. Am. Soc. Nephrol. 14, 941–953 (2019).



Evoluție, prognostic

- Se recomandă ca pacienții cu LRA să fie monitorizați pe tot parcursul spitalizării și să fie supravegheați pentru recuperare după externare în funcție de severitatea bolii (nivel de evidență: 1B).
- În cazurile posibile, analiza histopatologică a rinichilor, în special în cazurile cu proteinuria severă permite diferențierea cauzelor LRA (fără clasificare).



Concluzii

1. Afectarea renală în infecția cu SARS-CoV-2 este asociată cu morbiditate și mortalitate semnificativă, iar LRA reprezintă un marker important de severitate și prognostic.
2. Creșterea creatininei serice, ureei, hematuria, proteinuria și LRA reprezintă manifestări clinice frecvente la pacienții cu COVID-19 sever.
3. Tehnicile pentru terapia de substituție renală la copii cu LRA în infecția COVID-19 includ: hemofiltrare venovenoză continuă, hemodializă venovenoză continuă, hemodiafiltrare venovenoză continuă și dializa peritoneală.



Bibliografie

- Yih-Ting Chen^{1†}, Shih-Chieh Shao^{2,3†}, Cheng-Kai Hsu¹, I-Wen Wu^{1,4}, Ming-Jui Hung^{4,5} and Yung-Chang Chen^{1,6,7,8} Incidence of acute kidney injury in COVID-19 infection: a systematic review and meta-analysis Chen et al. Critical Care (2020) 24:346
<https://doi.org/10.1186/s13054-020-03009->
- Ronco C, Reis T. Kidney involvement in COVID-19 and rationale for extracorporeal therapies. Nat Rev Nephrol. 2020;16(6):308–10.
- Joannidis M, Forni LG, Klein SJ, Honore PM, Kashani K, Ostermann M, et al. Lung-kidney interactions in critically ill patients: consensus report of the acute disease quality initiative (ADQI) 21 workgroup. Intensive Care Med. 2020 Apr;46(4):654–72.
- Su H, Yang M, Wan C, Yi L, Tang F, Zhu H, et al. Renal histopathological analysis of 26 postmortem findings of patients with COVID-19 in China. Kidney Int. 2020;98(1):219–27.
- Joannidis M, Forni LG, Klein SJ, Honore PM, Kashani K, Ostermann M, et al. Lung-kidney interactions in critically ill patients: consensus report of the acute disease quality initiative (ADQI) 21 workgroup. Intensive Care Med. 2020 Apr;46(4):654–72.
- .Su H, Yang M, Wan C, Yi L, Tang F, Zhu H, et al. Renal histopathological analysis of 26 postmortem findings of patients with COVID-19 in China. Kidney Int. 2020;98(1):219–27.
- .Pan XW, Xu D, Zhang H, Zhou W, Wang LH, Cui XG. Identification of a potential mechanism of acute kidney injury during the COVID-19 outbreak: a study based on single-cell transcriptome analysis. Intensive Care Med. 2020;46(6):1114–6.
- Samira S. Farouk¹ · Enrico Fiaccadori² · Paolo Cravedi¹ · Kirk N. Campbell¹ COVID-19 and the kidney: what we think we know so far and what we don't. Journal of Nephrology
<https://doi.org/10.1007/s40620-020-00789->



- Goldstein SL, Mottes T, Simpson K, Barclay C, Muething S, Haslam DB, et al. A sustained quality improvement program reduces neph-rotoxic medication-associated acute kidney injury. *Kidney Int.* 2016; 90(1): 212–21.
- Jing-Yi Qian Bin Wang Bi-Cheng Liu. Acute Kidney Injury in the 2019 Novel Coronavirus Disease. *Kidney Dis.* Published online: June 18, 2020
- Kellum JA, Lameire N, Aspelin P, Barsoum RS, Burdmann EA, Goldstein SL, et al. Kidney disease: Improving global outcomes (KDIGO) acute kidney injury work group. *Kidney Int Suppl.* 2012;2:1–138.
- Weiss SL, Peters MJ, Alhazzani W, Agus MSD, Flori HR, Inwald DP, et al. Surviving Sepsis campaign international guidelines for the management of septic shock and sepsis-associated organ dysfunction in children. *Pediatr Crit Care Med.* 2020; 21(2): e52–106.
- Akash Deep, Mehak Bansal, Zaccaria Ricci. Acute Kidney Injury and Special Considerations during Renal Replacement Therapy in Children with Coronavirus Disease-19: Perspective from the Critical Care Nephrology Section of the European Society of Paediatric and Neonatal Intensive Care.
- Published online: July 14, 2020