

# COMPLICAȚIILE INFECȚIOASE LA PACIENȚII VÂRSTNICI CU BOALĂ CRONICĂ DE RINICHI

## *Infectious complications in elderly patients with chronic kidney disease*

**Dr. Ileana Văcăroiu, Dr. Cristiana David, Dr. Daniela Rădulescu,  
Prof. Dr. Alexandru Ciocâlțu, Dr. Ionel Alexandru Checheriță**

*Clinica Nefrologie, Spitalul Clinic de Urgență „Sf. Ioan“, Universitatea de Medicină  
și Farmacie „Carol Davila“, București*

### REZUMAT

Incidența bolii cronice de rinichi la vârstnici a crescut vertiginos în ultimul deceniu. Complicațiile infecțioase, a doua cauză de mortalitate a uremicilor după bolile cardiovasculare, sunt mai severe la vârstnici decât la adulții tineri din cauza asocierii tulburărilor imune de vârstă cu factorii specifici uremiei și dializei și cu prezența de multiple comorbidități. Articolul de față trece în revistă factorii de risc ai complicațiilor infecțioase la pacienții vârstnici cu boală cronică de rinichi în diferite stadii.

**Cuvinte cheie:** boală cronică de rinichi, vârstnici, alterări imune, complicații infecțioase, dializă

### ABSTRACT

Incidence of chronic kidney disease have considerably increased in the last decade mainly in the elderly age groups. Infectious complications, the second cause of mortality in uremics after cardiovascular diseases, are more severe in elderly as a result of a complex interaction between immune dysfunctions related to uremia with those secondary to aging, in the presence of multiple comorbid conditions associated. The aim of the present article is to present the risk factors of infections in elderly with chronic kidney diseases, dialysed or not.

**Key words:** chronic kidney disease, elderly, immune dysfunction, infectious complications, dialysis

### INTRODUCERE

Incidența bolii cronice de rinichi (BCR) a crescut considerabil în ultimul deceniu și acest lucru s-a datorat în special creșterii proporției vârstnicilor (> 65 ani). Creșterea populației după cel de-al doilea război mondial, ameliorarea duratei medii de viață, creșterea furtunoasă a incidenței diabetului zaharat și hipertensiunii arteriale (cauzele principale ale bolii cronice de rinichi), creșterea accesibilității la terapiile de epurare extrarenală sunt cauzele incriminate.

Conform USRDS (United States Renal Data System), în SUA – țară cu cea mai mare incidență a BCR, vârsta medie a bolnavilor dializați în anul 2008 era de 64,4 ani (1). Față de anul 1998 (când vârstnicii reprezentau 47% din totalitatea bolnavilor dializați (2), creșterea incidenței BCR stadiul V la bolnavii peste 65 de ani a fost de 11% în comparație cu 2,4% la grupa de vârstă 20-44 ani și 6,1% la grupa de vârstă 45-64 ani. În Marea Britanie, peste 50% dintre pacienții care încep tratament dialitic au peste 65 de ani (3). Din acest motiv, se preconizează că pe viitor BCR va deveni o afecțiune predominant

Address for correspondence:

Dr. Ileana Văcăroiu, Universitatea de Medicină și Farmacie „Carol Davila“, București

*geriatrică și nefrologii ar trebui să acumuleze cât mai multe informații privind patologia vârstnicului (4).*

Boala cronică de rinichi are anumite particularități evolutive la vârstnici, particularități determinate nu numai de impactul procedurii dialitice cât, mai ales, de incidența crescută de comorbidități, în special cardiovasculare. Bolile cerebrovasculare, alterarea statusului funcțional, diabetul, denutriția proteică, bolile vasculare periferice, inițierea tardivă a dializei sunt factori de prognostic sumbru pentru vârstnici (3).

Complicațiile infecțioase ocupă locul 2 între cauzele de mortalitate la pacienții renali cronici, după afecțiunile cardiovasculare (5). La dializați, mortalitatea anuală prin pneumonie este de 10 ori mai mare decât în populația generală, iar mortalitatea prin sepsis de 100 de ori mai mare (6). Riscul complicațiilor infecțioase crește pe măsură ce RFG este diminuată (7).

Studiile efectuate până în prezent arată că vârsta reprezintă un factor ce agravează evoluția complicațiilor infecțioase; la vârstnici, complicațiile infecțioase necesită spitalizări mai frecvente și cu durată mai mare decât în cazul populației adulte mai tinere din cauza modificărilor imune atât ale vârstei avansate, cât și ale uremiei (8). În SUA, în perioada 1996-2001, incidența spitalizărilor datorate infecțiilor la vârstnicii nou intrați în dializă a fost de circa 50% (6).

În prezentul articol trecem în revistă factorii de risc ai complicațiilor infecțioase la pacienții vârstnici cu boală cronică de rinichi în diferite stadii.

## FACTORI DE RISC DETERMINAȚI DE ÎMBĂTRÂNIRE

Îmbătrânirea se asociază cu multiple modificări imune, reunite sub denumirea de imunosenescență. Aceasta implică afectarea atât a răspunsului imun umoral, cât și a celui celular și determină un risc crescut al vârstnicilor pentru complicații infecțioase și neoplazii (9,11).

Deși se înregistrează o creștere a celulelor NK (natural killer), funcționalitatea acestora este redusă din cauza scăderii producției de IFN gamma și chemokine ca răspuns la interleukinele IL-2 și IL-6 (9,10).

Funcția macrofagelor și granulocitelor este alterată la vârstnici. Macrofagele produc cantități inadecvat de mari de mediatori proinflamatori (IL-1, IL-6, IL-8), atât la persoanele sănătoase, cât și ca răspuns la o agresiune. Granulocitele prezintă scăderea capacității de fagocitoză și chemotactism, precum și scăderea producției de superoxid.

Creșterea IL-6 – numită și citokina gerontologilor – este cu atât mai mare cu cât vârsta este mai avansată, survenind și la persoanele sănătoase (10).

Răspunsul imun umoral este diminuat la vârstnici și se caracterizează prin scăderea producției de anticorpi (10). Cresc IgA și IgG și scad numărul de limfocite B și T. Scăderea producției de IL-2 este principal responsabilă de diminuarea producției de anticorpi (10,11). Capacitatea celulelor T de a promova activarea limfocitelor B și producția de anticorpi este mult diminuată la vârstnici.

Imunitatea celulară este caracterizată prin multiple modificări ale celulelor T și involuția timusului (10,11): scad celulele CD3+, CD4+, CD8+; uneori se constată celule CD8+ gigante, purtând receptori pentru citomegalovirus;

- scad limfocitele T naive (CD45RA+CD4+) și crește numărul celulelor T cu fenotip activat
- funcționalitatea celulelor T este mult diminuată
- scăderea limfocitelor T naive contribuie la diminuarea IL-2.

O serie de factori sunt considerați a crește riscul de infecții la vârstnici (11):

- alterarea funcțională severă, demență, sechele AVC cu deficite de înghițire sau pierderea reflexului de tuse;
- imobilizare prelungită la pat;
- purtători de sondă urinară a demure;
- afecțiuni obstructive biliare sau ale tractului urinar;
- comorbidități cardiovasculare, pulmonare, boală cronică de rinichi, malnutriție;
- medicație concomitentă imunosupresivă
- etc.

## FACTORI DE RISC DETERMINAȚI DE BOALA CRONICĂ DE RINICHI

Încă din stadiile inițiale ale BCR se înregistrează alterări atât ale imunității celulare, cât și umorale; acestea se agravează pe măsura deteriorării ratei filtrării glomerulare (12,13). Instituirea dializei nu ameliorează imunitatea renalilor cronici, ci aduce factori adiționali (12,15).

La uremici, leucocitele sunt în număr normal și cresc în mod adecvat în infecții, dar polimorfonuclearele (PMN) prezintă o serie de anomalii funcționale ce cresc susceptibilitatea la infecții: alterarea capacității fagocitare, a chemotactismului și a distrugerii intracelulare a bacteriilor; de asemenea, se înregistrează alterarea metabolismului carbohidraților, a generării de ATP, a eliberării de

enzime lizozomale. Aceste anomalii sunt, în principal, secundare acumulării de variate toxine uremice (12):

- GIP I (granulocyte inhibitory protein I) și GIP II (granulocyte inhibitory protein II) inhibă distrugerea intracelulară a bacteriilor de către PMN, scad capacitatea chemotactică și metabolismul oxidativ al PMN;
- DIP I (degranulation inhibitory protein I) și DIP II (degranulation inhibitory protein II) inhibă degranularea PMN.

Anomalii ale imunității celulare sunt, de asemenea, prezente în BCR (12,15): apare limfocitopenie moderată cu scăderea limfocitelor T circulante, creșterea activității limfocitelor supresoare și scăderea activității celulelor T helper; raportul T4/T8 este redus; interferonul seric este redus. În BCR, răspunsul la vaccinări este redus.

O serie de factori secundari sau asociați uremiei accentuează anomaliile imune din BCR.

Deficiența de vitamina D, creșterea secundară a parathormonului seric, creșterea calciului intracelular alterează suplimentar funcția PMN; tratamentul cu blocante de calciu și/sau scăderea parathormonului ameliorează parțial aceste anomalii (12). Tratamentul cu calcitriol crește sinteza de catelicidină – peptidă implicată în distrugerea bacteriilor – din monocite și macrofage (13).

Supraîncărcarea cu fier, mai frecventă înaintea utilizării stimulatorilor eritropoiezei, alterează funcția PMN; tratamentul cu eritropoietină îmbunătățește funcția PMN (12).

Malnutriția este frecventă la pacienții vârstnici înaintea inițierii dializei și accentuează deficitele imune din uremie. Sărăcia, solitudinea, depresia, lipsa apetitului, aborbția intestinală deficitară a nutrienților, polimediția, tulburările de deglutiție secundare accidentelor vasculare, subdializarea sunt factori determinanți ai malnutriției la pacienții vârstnici.

O multitudine de alte comorbidități prezente la vârstnici cresc riscul de infecții: diabetul zaharat, insuficiența cardiacă congestivă, demența, alterarea statusului funcțional, paralizările sau amputațiile de membre (6). Sindromul nefrotic crește riscul de complicații infecțioase prin pierderile urinare proteice și de factori ai căii alterne a complementului, alterarea funcției leucocitelor (6).

Un fapt interesant în ceea ce privește BCR este concomitența între depresia imună și activare imună inadecvată (13). Imunosupresia specifică uremiei determină risc crescut de infecții și răspuns inadecvat la vaccinări (13,15). Activarea imună se datorează acumulării de citokine proinflamatorii care

determină un status inflamator evasipermanent în uremie cu ateroscleroză secundară accelerată specifică uremicilor, calcificări vasculare, rezistență la insulină, catabolism proteic crescut etc. (13,15). Alterările în cele două sensuri ale statusului imun determină complicațiile cele mai importante din uremic: cardiovasculare și infecțioase.

Inițierea dializei nu ameliorează disfuncția imună din BCR. În ciuda progreselor efectuate în tehnica dializei, atât a hemodializei, cât și a dializei peritoneale, nici o terapie, oricât de performantă, nu s-a dovedit a epura în totalitate citokinele proinflamatorii acumulate din cauza reducerii funcției renale (6,12); subdializarea, frecventă în rândul vârstnicilor, accentuează deficitul de epurare a toxinelor implicate în deficitul imun. În plus, în hemodializă, contactul sângelui cu membrane celulozice duce la activarea complementului seric și eliberarea de citokine proinflamatorii, scăderea activității fagocitare a granulocitelor, diminuarea densității receptorilor pentru IL-2 de la nivelul limfocitelor (14,15). La dializa peritoneală, funcția neutrofilelor este deprimată din cauza epurării de opsonine (Ig și complement) în dializat (14).

Abordul vascular pentru dializă reprezintă, de asemenea, factor de risc pentru infecții. Repetata puncție venoasă în timpul dializei, prin întreruperea barierei protectoare cutanate, crește riscul de infecții, cel mai adesea stafilococice. În comparație cu fistula arteriovenoasă, utilizarea cateterelor venoase de hemodializă se însoțește de un risc de sepsis de 2 ori mai mare (6). Vârstnicii hemodializați sunt frecvent malnutriți, cu ateroscleroză sistemică avansată sau insuficiență cardiacă severă; acestea fac dificilă obținerea unei fistule arteriovenoase și dializa se realizează prin catetere o lungă perioadă. Cateterul de dializă peritoneală reprezintă o potențială poartă de intrare a germenilor; vârstnicii au frecvent dificultăți în efectuarea corectă a ședinței de dializă peritoneală din cauza comorbidităților (parkinsonism, sechele, accidente vasculare, tul-

**TABELUL 1.** Factorii de risc ai complicațiilor infecțioase în boala cronică de rinichi

Predialitici	Dialitici	Comuni
Depresia imună	Abord vascular sau peritoneal	Vârstă > 65 ani
Toxine uremice	Membrana de dializă – activare imună	Boli coexistente – diabet, insuficiență cardiacă, sechele AVC
Sindromul nefrotic	Subdializarea	Malnutriție
Supraîncărcarea cu fier	Prurit	Deficiența de vitamină D
Terapie imunosupresivă		

burări de vedere etc.) și au risc crescut de peritonite sau infecții ale locului de ieșire al cateterului de dializă.

Subdializarea este frecventă la vârstnicii hemodializați datorită patologiei cardiovasculare frecvent asociate (16); hipotensiunea, crizele anginoase determină frecvent oprirea precoce a ședinței de hemodializă. Infecțiile, în special pulmonare, alături

de malnutriție, complicații cardiovasculare etc. fac parte din tabloul subdializării (15,16).

Pruritul este frecvent în BCR, dar la dializați este mult mai sever și crește riscul de infecții prin leziunile de grataj; la vârstnici, riscul de infecții este amplificat din cauza modificărilor tegumentare: xerosis-ul, fragilitatea vasculară, edemele datorate malnutriției și insuficienței cardiace (6,15).

## BIBLIOGRAFIE

1. **U.S. Renal Data System:** USRDS 2008 Annual Data Report: Atlas of End- Stage Renal diseases in United States. Bethesda MD, National Institutes of Health, National Institutes of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases, 2008.
2. **Chamberlain I Obialo, Sharon Allison-Otley:** Kidney Disease in Elderly Minorities. Journal of National Medical Association, vol. 94, nr 8 (supl), august 2002
3. **Dasgupta I, Rayner HC.** In Good Conscience – Safely Withholding Dialysis in the Elderly. Seminars in Dialysis, vol. 22, nr. 22 pag 22: 476-479
4. **Oreopoulos DG, Dimcovic N.** Geriatric nephrology is coming of age. JASN 2003, vol 14, pag 10, 99-1101
5. **Ojo AO.** Outcomes of Endstage Renal Disease Therapies. În Greenberg A: Primer on Kidney Diseases. Elsevier Saunders, 2005, pag. 489-494
6. **Dalrymple LS, Go AS.** Epidemiology of Acute Infections among Patients with Chronic Kidney Disease. CJASN September 2008 vol. 3 no. 5 1487-1493
7. **Go AS, Chertow GM, Fan D, McCulloch CE, Hsu CY:** Chronic kidney disease and the risks of death, cardiovascular events, and hospitalization. *N Engl J Med* 351: 1296-1305, 2004
8. **Naqvi SB, Collins AJ:** Infectious complications in chronic kidney disease. *Adv Chronic Kidney Dis* 13: 199-204, 2006
9. **Weiskopf D, Weinberg B, Grubeck-Loebenstein B.** The aging of immune system. *Transpl Int.*, vol. 22 (11), pag. 1041-1050, 2009
10. **Ginaldi L, De Martinis M, D'Ostilio A, Marini L, Loreto MF, Martorelli V, Quaglini D.** The immune system in the elderly: I. Specific humoral immunity. II. Specific cellular immunity. *Immunol Res.* 1999, nr. 20(2), pag. 101-115
11. **Opal SM, Girard TD, Ely EW.** The immunopathogenesis of sepsis in elderly patients. *Clin Infect Dis*, vol 41, supl. 7, 2005, pag S504-S512
12. **Schiepati A, Pisoni R, Remuzzi G.** Pathophysiology and Management of Chronic Kidney Disease. În Greenberg A: Primer on Kidney Diseases. Elsevier Saunders, 2005, pag. 444-454
13. **Hauser AB, Stinghen AEM, Kato S, Buchares S, Aita C, Yuzawa Y, Pecoits-Filho R.** Characteristics and Causes of Immune Dysfunction Related to Uremia and Dialysis. *Peritoneal Dialysis International*, vol 22, supl. 3, 2008, pag. S183-S187
14. **Lentino JR, Leehy DJ.** Infections. În Daugigias JT, Blake PG, Ing TS: Handbook of Dialysis. Lippincott, Williams & Wilkins, 2001, pag. 495-521
15. **Rădulescu D, David C, Ciocâlțeu A, Mocabu B, Costache MD.** Insuficiența renală cronică. În Ciocâlțeu A: *Tratat de Nefrologie*. Editura Național, 2006, pag. 594-642
16. **Rădulescu D, David C.** Rinichiul senil. În Ciocâlțeu A: *Tratat de Nefrologie*. Editura Național, 2006, pag. 515-518