

ARTICOL SPECIAL

## Nefrologia pediatrică – trecut și perspectivă

**Angela Ciuntu**

*Departamentul de pediatrie, Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”, Chișinău, Republica Moldova.*

**Autor corespondent:**

*Angela Ciuntu, dr. hab. șt. med., prof. univ.*

*Departamentul de pediatrie*

*Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”*

*Institutul Mamei și Copilului, str. Burebista, 93, Chișinău, Republica Moldova, MD-2062*

*e-mail: angela.ciuntu@usmf.md*

### Introducere

Nefrologia pediatrică abordează afecțiunile reno-urinare la copil, diagnostică și tratează prin manevre medicale (de profilaxie, curative) patologiiile acute și cronice ale copilului, de la vârsta de o oră până la 18 ani, cât și a complicațiilor lor.

De asemenea, nefrologii pediatri stabilesc criteriile de diagnostic a leziunii renale acute (LRA) și bolii renale cronice (BRC), pe care se vor baza epurarea extracorporeală și substituția renală – hemodializa, hemofiltrarea, transplantul renal, prin asigurarea îngrijirii pacienților cu boală renală în stadiu final, cât și după transplantul renal. Totodată, nefrologii pediatri sunt implicați în tratamentul sepsisului grav, șocului septic în vederea instalării LRA, care se dezvoltă paralel cu celelalte disfuncții organice, prin instalarea unei terapii profilactice care urmărește corectarea cât mai rapidă a stărilor etiopatogenice, capabile să producă injurii renale.

În diagnosticul patologiilor renale (malformații renourinare, sindromul Alport, maladii chistice renale, nefrolitiază etc.) are loc colaborarea interdisciplinară cu medicii urologi, neonatologi, geneticieni etc. Este demonstrat că pacienții cu BRC beneficiază de cooperarea interdisciplinară a medicilor pediatri, cardiologi, neurologi, psihologi, dietologi, asistenților sociali, dar și medici chirurghi urologici, chirurghi de transplant, imunologi de transplant, gastroenterologi, care asigură paralel diagnosticul și tratamentul pacienților cu BRC.

### Descoperiri notorii internaționale

Analiza aprofundată a bolilor renale la copii a fost rezultatul studiilor clinice efectuate pe parcursul a 130 de ani (1820 și 1950). În această perioadă, comunitatea științifică pediatrică a efectuat cercetări cu referire la definirea unor tulburări glome-

SPECIAL ARTICLE

## Pediatric nephrology – the past and perspectives

**Angela Ciuntu**

*Department of pediatrics, Nicolae Testemițanu State University of Medicine and Pharmacy, Chisinau, Republic of Moldova.*

**Corresponding author:**

*Angela Ciuntu, PhD, univ. prof.*

*Department of pediatrics*

*Nicolae Testemițanu State University of Medicine and Pharmacy*

*Mother and Child Institute, 93, Burebista str., Chisinau, Republic of Moldova, MD-2062*

*e-mail: angela.ciuntu@usmf.md*

### Introduction

Pediatric nephrology covers all the child's reno-urinary disorders, offering competent diagnostic approaches and treatments for the entire range of acute and chronic pathologies of the child from newborn to 18 years.

Also, pediatric nephrologists establish criteria for diagnosis of acute renal injury (AKI) and chronic kidney disease (CKD). Important tools for extracorporeal cleansing and renal replacement – hemodialysis, hemofiltration, kidney transplantation. At the same time, pediatric nephrologists are involved in treating severe sepsis, septic shock in the installation of AKI which evolves in parallel with other organic dysfunctions. They are carrying out prophylactic care therapies, in scope to prevent development of kidney injuries.

In the diagnosis of renal pathologies like: renourinary malformations, Alport syndrome, renal cystic diseases, nephrolithiasis, there is an interdisciplinary collaboration with urologists, neonatologists, geneticist. It is fact that patients with CKD require multidisciplinary approach by a team of dieticians, social workers, urologists, also transplant surgeons, transplant immunologists, gastroenterologists.

### Notorious international discoveries

A deep analysis of kidney disease in children was carried out through a lot of clinical trials conducted over 130 years (between 1820 and 1950). During this period, the pediatric scientific community conducted researches to define glomerular disorders, to study hydro saline metabolism, to discover the role of acid-base balance and the pathophysiology of disorders in rickets [1].

In the late 19th and early 20th centuries, a number of scientists in this field from Germany and the United States, stud-

rule, ale metabolismului hidrosalin, rolului echilibrului acido-bazic, precum și patofiziologia tulburărilor în rahitism etc. [1].

La sfârșitul secolului al XIX-lea și începutul secolului XX-lea, un șir de savanți în domeniu, din Germania și Statele Unite, au studiat fenomenele fiziologice și patologice renale la nou-născuți, evaluând date despre compoziția urinei, excreția de volum a urinei, și ca urmare, au raportat o tulburare specifică, ca nefropatia de urați [2].

O istorie a disciplinei ar fi incompletă fără o discuție despre rolul unor subspecialități, care ar fi putut fi de origine greacă (*Nephros*) sau latină (*Ren*). Este dovedit că termenul nefrologie pediatrică derivă atât din etimologia greacă, cât și din cea latină, și prima dată a fost raportat într-o carte de o valoare deosebită intitulată „*Probleme curente în nefrologia pediatrică*”, având ca autori un grup de nefrologi (Pierre Royer, Rene, Habib și Henri Mathiew).

În anul 1966, domeniul Nefrologiei Pediatrică a fost marcat de șase descoperiri fundamentale științifice, privind rinichiul, funcția și afecțiunile lui. Aceste progrese au fost atât de esențiale încât, ulterior, nefrologia pediatrică nu a mai fost considerată ca parte componentă a nici unei alte discipline. Aceste descoperiri au fost fundamentale în timp ca:

- utilizarea hormonilor adrenocorticotropi (ACTH) și a glucocorticoizilor, pentru tratamentul sindromului nefrotic idiopatic (SNI) la copii;
- biopsia renală percutanată la copii a permis nu numai de a stabili clasificarea tulburărilor glomerulare, dar și variantele histologice ale sindromului nefrotic (SN);
- s-a demonstrat rolul stărilor imunologice în elucidarea și definitivarea originii și mecanismului leziunilor glomerulare;
- copiii aflați în stadiul terminal al BRC au început să beneficieze de terapia de substituție prin dializă;
- utilizarea alogrefelor renale pentru realizarea transplantului renal la copii;
- cercetările arată că hipertensiunea arterială în copilărie în mare parte (80%) sunt complicațiile bolii renale [3].

Tratamentul cu corticoizi în medicația SNI a început în anii 50 ai sec. XX. În 1956, medicul Gavin Arneil a raportat utilizarea cu succes a prednisolonului în tratamentul SNI pe un lot de 4 copii, în doză de 60 mg/m<sup>2</sup>/zi. Ca rezultat, mortalitatea în SNI la copil s-a redus de la 67% în era presulfanilamidelor la 9% în rezultatul utilizării prednisolonului (1956-1960), prin reducerea complicațiilor infecțioase, în special peritonita [4].

La sfârșitul anilor ,50 și începutul anilor ,60, evaluarea histopatologică a țesutului renal, obținut prin biopsie renală percutanată, a devenit un instrument diagnostic important, în special, cu introducerea cercetărilor immuno-fluorescente și microscopiei electronice, care a permis identificarea clinico-patologică a mai multor afecțiuni renale, inclusiv glomerulonefrita membranoproliferativă [5], nefropatia IgA (boala Berger) [6] și nefropatia membranoasă [7].

Domeniile de cercetare a nefrologiei pediatrică până la sfârșitul anilor ,70, au inclus câteva direcții: (1) micropunctura renală și microperezuzie; (2) anatomia, fiziologia, biochimia și biologia celulară a dezvoltării renale; (3) retardul creșterii și statutul nutrițional la copiii cu boală renală; (4) tulburările acido-

ied renal fiziologice și patologice în nou-născuți, evaluând date despre compoziția urinei, excreția de volum a urinei, și ca urmare, au raportat o tulburare specifică, ca urate nephropathy [2].

A history of the discipline would be incomplete without a discussion about the origin of this field, it originates from Greek (*Nephros*) or Latin (*Ren*). It is proven that the term pediatric nephrology derives from both Greek and Latin etymology, and was first reported in a book of great value entitled “*Current Problems in Pediatric Nephrology*”, authored by a group of nephrologists (Pierre Royer, Rene, Habib and Henri Mathiew).

In 1966, the field of Pediatric Nephrology was marked by six fundamental scientific discoveries regarding the kidney, its function and its diseases. These advances were so essential that, subsequently, pediatric nephrology was no longer considered a component of any other discipline. These discoveries have been fundamental over time. Those are:

- use of adrenocorticotropic hormones (ACTH) and glucocorticoids for the treatment of idiopathic nephrotic syndrome (INS) in children;
- percutaneous renal biopsy in children allowed not only to establish the classification of glomerular disorders, but also to identify histological variants of nephrotic syndrome (NS);
- the role of immunological conditions in elucidating and finalizing the origin and mechanism of glomerular lesions has been demonstrated;
- children in the terminal stage of CKD began to benefit of dialysis replacement therapy;
- the use of kidney allografts for kidney transplantation in children;
- research shows that hypertension in childhood is largely (80%) complications of kidney disease [3].

Corticosteroid treatment in NS as medication began in the 1950s. XX century. In 1956, Gavin Arneil reported the use of prednisolone in the treatment of NS in a group of 4 children with a dose of 60 mg/m<sup>2</sup>/day. As a result, mortality in INS in children got reduced from 67% in the presulfanilamide era to 9% as a result of the use of prednisolone (1956-1960) by reducing infectious complications, in special peritonitis [4].

In the late 1950s and early 1960s, histopathological evaluation of renal tissue obtained by percutaneous renal biopsy became an important diagnostic tool, especially with the introduction of immuno-fluorescent research and electron microscopy, which allowed the clinico-pathological identification of several kidney diseases, including membranoproliferative glomerulonephritis [5], IgA nephropathy (Berger’s disease) [6] and membranous nephropathy [7].

The productive research directions in pediatric nephrology which were followed until the end of the ,70s, included: (1) renal micropuncture and microperezuzie; (2) anatomy, physiology, biochemistry and cell biology of renal development; (3) growth retardation and nutritional status in children with kidney disease; (4) acid-base disorders inherited in children; (5) glomerulonephritis and glomerular lesion mechanisms; (6) the impact of vesicoureteral reflux and reflux nephropathy; (7) clinical features and immunology of nephrotic syndrome;

bazice moștenite la copii; (5) glomerulonefrita și mecanismele de leziune glomerulară; (6) impactul refluxului vezicoureteral și nefropatia de reflux; (7) caracteristicile clinice și imunologia sindromului nefrotic; (8) cauzele, patogenia și tratamentul sindromului hemolitic uremic; (9) epidemiologia, caracteristicile clinice și patogenia glomerulonefritei acute poststeptococice și alte cauze post-infecțioase; (10) afecțiuni tubulare renale moștenite; (11) osteodistrofia renală; (12) biologia, imunologia și caracteristicile clinice ale transplantului renal; (13) tehnici și cinetică de dializă [8].

Numeroase afecțiuni renale specifice vârstei copilăriei, de asemenea au constiuit o direcție de cercetare precum: sindromul hemolitic uremic (SHU), purpura Henoch-Schonlein, cistinoză, sindromul Lowe, sindromul nefrotic cu leziuni minime, sindromul nefrotic congenital, glomerulonefrita acută post-infecțioasă și valvele uretrale posterioare.

Terenul de explorare a fost extins și a cuprins și alte domenii majore ca: hipertensiunea arterială a copilului, osteodistrofia renală, afecțiunile chistice și displazia renală, hipoplazia, ageneză, cât și tromboza venei renale la nou-născuți [9].

Progrese semnificative au fost realizate și în elucidarea unor mecanisme patofiziologice importante: a fost demonstrat rolul toxinelor produse de *Escherichia coli 1057:H7* și alte tulpini de *E. coli* în etiopatogenia sindromului hemolitic-uremic (SHU) [10].

De la începutul anilor 1980, cercetările în nefrologia pediatrică au realizat o evoluție de la studii descriptive la abordări biochimice, biologice moleculare și biologice celulare [11].

În 1976, relativ în scurt timp după implementarea dializei peritoneale ambulatorii cronice, a fost demonstrat că această modalitate de terapie ar avea o valoare majoră la copii, fiind utilizată pe scară largă la copii încă din 1980 [12].

După perioada anilor 1990, studiile în nefrologia pediatrică au fost orientate spre stabilirea ontogenenezei sistemului renin-angiotensină și aldosteron, dezvoltarea sistemului vascular renal, mecanismele de recuperare a celulelor în urma leziunilor hipoxice, factorii de transcripție importanți în apoptoză și diferențierea celulelor renale, cât și studiul anomaliilor genice într-o varietate de afecțiuni renale ereditare, incluzând sindromul Bartter, sindromul Liddle, cistinoza, pseudohipoaldosteronismul, boala polichistică renală și alte afecțiuni. Rolul mecanismelor moleculare au fost recunoscute drept fundamentale pentru injuria glomerulară [13].

Progresele înregistrate în farmacologie și descoperirea unor remedii medicamentoase au furnizat tratament eficient în rețetul acut renal, retardul fizic, hipertensiunea arterială, sindromul hemolitic-uremic atipic etc.

### Contribuții autohtone

Un aport în stabilirea nefrologiei pediatrică autohtone a fost adus de Rusnac T., în studiul „*Tulburări ale metabolismului vitaminei D și ale metabolismului fosfor-calcium la copii cu boli renale cronice*”, realizat în 1984. Studiul dat a demonstrat rolul major al rinichiului în homeostazia osoasă și minerală, prin reglarea metabolismului calciului, fosforului, hormonului paratiroidian (PTH), factorului de creștere fibroblast-23 (FGF-23) și calcitriolului (1,25 dihidroxivitamină D<sub>3</sub>, 1,25 (OH) 2D<sub>3</sub>) la

(8) cauze, patogenie și tratament de hemolitic uremic syndrome (HUS); (9) epidemiologie, caracteristici clinice și patogenie de boala poststeptococică glomerulonefrită și alte cauze post-infecțioase; (10) boala renală tubulară ereditară; (11) boala osteodistrofică; (12) biologie, imunologie și caracteristici clinice de transplant renal; (13) tehnici și cinetică de dializă [8, 9].

Significant progress has also been made in elucidating important pathophysiological mechanisms: the role of toxins produced by *Escherichia coli 1057:H7* and other *E. coli* strains in the etiopathogenesis of HUS has been demonstrated [10].

Since the early 1980s, researches in pediatric nephrology has evolved from descriptive studies to biochemical, molecular biological, and cellular biological approaches [11].

In 1976, relatively shortly after the implementation of chronic ambulatory peritoneal dialysis, it was demonstrated that this mode of therapy would have a major value in children, being widely used in children since 1980 [12].

After the 1990s, studies in pediatric nephrology were aimed to establish the ontogenesis of the renin-angiotensin and aldosterone system, the development of the renal vascular system, the mechanisms of cell recovery from the result of hypoxic lesions, important transcription factors in apoptosis and renal cell differentiation and abnormal study. genes in a variety of hereditary kidney diseases, including Bartter syndrome, Liddle syndrome, cystinosis, pseudohypoaldosteronism, polycystic kidney disease and other conditions. The role of molecular mechanisms have been recognized as fundamental to glomerular injury [13].

Advances in pharmacology and the discovery of medicinal remedies have provided effective treatment in acute renal rejection, physical retardation, hypertension, atypical HUS etc.

### Native contributions

Professor Rusnac Tudor's research has clearly made a special impact on the development of local pediatric nephrology. His remarkable contribution to the foundation of pediatric nephrology was particularly noted by the study “*Metabolism of vitamin D and phosphorus-calcium disorders in children with chronic kidney disease*” and “*Cellular mechanisms of action and therapeutic efficacy of calcitriol in children with chronic kidney disease*” made in (1984, 1992). These studies have given further support to the major role of the kidney in bone and mineral homeostasis by regulating the metabolism of calcium, phosphorus, parathyroid hormone (PTH), growth factor fibroblast-23 (FGF-23) and calcitriol (1,25 dihydroxyvitamin D<sub>3</sub>, 1,25 (OH) 2D<sub>3</sub>) in patients with CKD by administration of active metabolites – calcitriols [14].

Another scientific direction was the result of the study presented in the doctoral thesis conducted in 1997 by Ms. Dumitras Svetlana on “*Pyelonephritis in children: risk factors, evolutionary features and treatment*” under the leadership of professor Rusnac T. For the first time in the Republic Moldova was conducted a study of the role of the spectrum of leukocyte antigens in the HLA system in children with pyelonephritis, which highlighted the HLA antigen A10 as a characteristic regional risk factor for families with pyelonephritis. This study reveals that children

pacienții cu BRC prin administrarea metaboliților activi – calcioli [14].

O altă direcție științifică a fost rezultatul studiului expus în teza de doctor în științe medicale, realizat în anul 1997 de Dumitraș Svetlana la tema „*Pielonefrita la copii: factorii de risc, particularitățile evoluției și tratamentul*”, sub conducerea profesorului universitar Rusnac T. În premieră, în Republica Moldova, a fost efectuat studiul cu referire la rolul spectrului antigenilor leucocitari ai sistemului HLA la copii cu pielonefrită, care a permis de a evidenția antigenul HLA A<sub>10</sub> ca factor de risc regional caracteristic pentru familiile cu pielonefrită. Studiul relevă că copii născuți de la mame cu pielonefrită cronică, constituie un grup de risc major în dezvoltarea patologiei nefrouinare, și necesită ca regulă o examinarea în timp uronefrologică [15].

Studiul Dnei Zaicova Natalia cu tema „*Rolul factorilor de risc în cronicizarea pielonefritei la copii, diagnostic și tratament*” a fost realizat în anul 2005, sub conducerea profesorului universitar Rusnac T. în care a fost demonstrat rolul metabolismului enzimelor lizozomale, a elastazei, pseudocolinesterazei,  $\gamma$ -glutamyltransferazei în mecanismele patofiziologice a procesului inflamator și la etapele precoce ale nefrosclerozei, cât și disfuncțiilor tubulare la pacienții cu pielonefrite cronice. Ca rezultat al studiului au fost elaborate criteriile de diagnostic precoce a formelor latente, cât și a stadiilor incipiente de cronicizare a pielonefritei la copil, a fost elaborat un algoritm de diagnosticare timpurie și de medicație etapizată a pacienților cu pielonefrite [16].

Un aport major în dezvoltarea nefrologiei pediatrice autohtone au fost studiile aprofundate a Dnei Rotaru Valentina cu tema „*Incidența, diagnosticul precoce și managementul tratamentului malformațiilor renourinare la copii*”, susținută în 2016, sub îndrumarea profesorului Stratulat P.

În studiul dat, în premieră, s-a stabilit incidența și structura morbidității prin anomalii nefro-urinare diagnosticate antenatal și postnatal, prin utilizarea tehnicilor contemporane de diagnostic, orientate spre stabilirea modalităților terapeutice, care țin de perfecționarea și optimizarea acordării asistenței medicale diferențiate pacienților cu malformații congenitale reno-urinare. În rezultatul studiului complex s-a reușit completarea unor protocoale avizate de diagnostic prenatal și neonatal al malformațiilor reno-urinare, în dependență de asocierea sau nu a infecției. Aceasta a permis elaborarea și implementarea cu succes a unui sistem eficient de monitorizare în timp a patologiei nefrouinare la scara națională [17].

O altă direcție de cercetare, a fost efectuată de dr. hab. șt. med. Ciuntu Angela în anul 2017 sub conducerea profesorului universitar Revenco N. la tema „*Glomerulonefrita primară la copii: mecanisme etiopatogenice, clinica, prognostic*”. Studiul dat a elucidat mecanismele etiopatogenice prin estimarea particularităților fiziopatologice, clinico-evolutive, de progresare a diferitor variante ale glomerulonefritei (GN) pentru optimizarea diagnosticului clinic, prognosticului și elaborarea algoritmilor diferențiate de diagnostic, tratament, profilaxie, reducerea recidivelor și riscului dezvoltării BRC. Direcțiile noi de cercetare în știință și practică obținute în cadrul studiului dat au constatat în abordarea aspectelor patogene ale GN, prin aprecierea nivelurilor serice și urinare ale moleculelor

born to mothers with chronic pyelonephritis are a major risk group in the development of nephrouinary pathology, and usually require a uronephrological examination in time [15].

Ms. Zaicova Natalia's research on „*The role of risk factors in chronic pyelonephritis in children, diagnosis and treatment*” was conducted in 2005 under the leadership of professor Rusnac T. which demonstrated the role of lysosomal metabolism, elastase, pseudocholinesterase,  $\gamma$ -glutamyltransferase in the pathophysiological mechanisms of the inflammatory process and in the early stages of nephrosclerosis, as well as tubular dysfunctions in patients with chronic pyelonephritis. As a result of the study, the criteria for early diagnosis of latent forms and the early stages of chronic pyelonephritis in children were developed, also an algorithm for early diagnosis and staged medication of patients with pyelonephritis was developed [16].

No less important for the development of local pediatric nephrology was the studies of Ms. Rotaru Valentina with the topic „*Incidence, early diagnosis and management of treatment of renal malformations in children*” supported in 2016 under the guidance of professor Stratulat P. In she's first study was established the incidence and the structure of morbidity through nephro-urinary abnormalities diagnosed antenatal and postnatal by using contemporary diagnostic techniques, aimed to figure out therapeutic modalities related to improving and optimizing the provision of differentiated care to patients with congenital reno-urinary malformations. As a result of this complex study, it was possible to complete approved protocols for prenatal and neonatal diagnosis of reno-urinary malformations depending on the association or not of the infection. This has allowed the successful development and implementation of an efficient system for timely monitoring of nephrouinary pathology on a national scale [17].

Another direction of research was performed by PhD Ciuntu Angela under the leadership of professor Revenco Ninel on the topic “*Primary glomerulonephritis in children: etiopathogenic mechanisms, clinic, prognosis*” (2017). This study elucidated the etiopathogenic mechanisms by estimating the pathophysiological, clinical-evolutionary peculiarities of progression of different variants of glomerulonephritis (GN) to optimize clinical diagnosis, prognosis and development of differentiated algorithms for diagnosis, treatment, prophylaxis, reduction of recurrences and developmental risk of CKD. The new directions of research in science and practice obtained in this study were to address the pathogenic aspects of GN by assessing serum and urinary levels of cell signaling molecules, growth factors, oxidant system, antioxidant, nitric oxide, arginase, proteolytic enzymes, plasma, lysosomal, glutathione cycle enzymes, assessment of the role of early noninvasive biomarkers of renal fibrosis, tubulointerstitial injury, endothelial dysfunction, immune response in children with glomerulonephritis [18].

#### **Opportunities, challenges, perspectives**

Recent studies have shown that kidney disease is one of the major causes, around the world, of increasing morbidity, mortality, and it one of the important major risk factors for cardiovascular disease. Congenital reno-urinary abnormaliti-

de semnalizare celulară, factorilor de creștere, sistemului oxidant, antioxidant, oxidului nitric, arginazei, enzimelor proteolitice, plasmatice, lizozomale, enzimelor ciclului glutationic, aprecierea rolului biomarkerilor noninvazivi precoce ai fibrozei renale, injuriei tubulointerstițiale, disfuncției endoteliale, răspunsului imun la copii cu glomerulonefrită [18].

### **Oportunități, provocări, perspective**

Studiile recente ne demonstrează că patologia renală reprezintă o cauză majoră la nivel global, prin creșterea morbidității, mortalității, constituind un factor de risc major de maladii cardiovasculare. Anomaliile congenitale reno-urinare prezintă una din cele mai frecvente cauze a stadiului terminal a BRC, necesitând terapie de substituție deja din copilărie. Malformațiile reno-urinare la copii sunt responsabile în 34%-59% din BRC [19].

Progrese notabile au fost înregistrate prin utilizarea imagisticii prenatale și, anume, RMN prin rezonanță magnetică fetală și Doppler color. Tipizarea proteomică a urinei și evaluarea lichidului amniotic au permis de a stabili biomarkerii prognostici în leziunile renale prenatale. Unele malformații reno-urinare necesită utilizarea tehnicilor laparoscopice și robotice pentru corecția acestora [19]. Recent, au fost înregistrate tentative de efectuare a intervenției fetale în obstrucția tractului urinar inferior [20].

Implicațiile genetice joacă un rol important în etiologia malformațiilor congenitale reno urinare, un istoric familial specific, fiind demonstrat în cca 10-50% din totalul copiilor afectați [21]. Printre genele specifice, în special cu anomaliile reno-urinare se numără gena PAX2, care este asociată și cu sindromul colobomului renal, gena HNF1B, care este implicată în sindromul de deleție 17q12 și sindromul diabetului cu debut la maturitate al tanarului MODY 5. Aceste două gene joacă un rol critic în formarea rinichilor, tractului urinar, altor țesuturi și organe în timpul dezvoltării embrionare. În prezent, HNF1b și PAX2 sunt genele primordial examinate pentru mutații la pacienții cu anomalii reno-urinare [22].

Un rol important în practica nefrologiei pediatrică o constituie infecția de tract urinar (ITU), care ocupă locul trei în morbiditatea generală. Incidența ITU constituie 5-25% la sugarii febrili, iar recurența după prima ITU este de 12-50%. Frecvent, ITU se asociază (15-50%) cu refluxul vezico ureteral primar (RVUP), iar nefropatia de reflux (cicatrice renale) reprezintă o posibilă cauză a hipertensiunii arteriale în copilărie și a BRC [23].

Un avantaj semnificativ al imagisticii prin rezonanță magnetică, spre deosebire de scintigrafia renală cu acid dimercaptosuccinic constă în delimitarea zonei de inflamație de zona de cicatrizare [24]. În ultimele decenii, sistemele de supraveghere europene raportează o situație alarmantă în legătură cu creșterea procentului de tulpini *E. coli* producătoare de beta-lactamaze cu spectru extins (BLSE) [25].

Au fost propuse spre utilizare antibioticele eficiente în tratamentul ITU, cauzate de organisme producătoare de beta-lactamază ca: aminoglicozidele, fluoroquinolonele, piperacilinele / tazobactamul (Tazocin, Zosyn) și carbapenemile [25].

Totodată, sunt necesare studii randomizate, controlate placebo, pentru a elucida în continuare eficacitatea clinică a ace-

es are one of the most common causes of end-stage renal diseases requiring replacement therapy in childhood. Reno-urinary malformations in children are responsible of 34%-59% from CKD causes [19].

Notable advances have been made in the use of prenatal imaging, namely fetal magnetic resonance (MRI) and color Doppler. Proteomic typing of urine and evaluation of amniotic fluid allowed to establish prognostic biomarkers in prenatal renal lesions. Some reno-urinary malformations require the use of laparoscopic and robotic techniques to correct them [19]. Attempts have recently been made to perform fetal intervention in lower urinary tract obstruction [20].

Genetic implications play an important role in the etiology of congenital renal urinary malformations, a specific family history was demonstrated in about 10-50% of all affected children [21]. Specific genes, especially in reno-urinary abnormalities, include the PAX2 gene, which is also associated with renal coloboma syndrome, the HNF1B gene, which is involved in deletion syndrome 17q12, and the early-onset diabetes syndrome of the young MODY 5. These two genes play a critical role in the formation of the kidney, urinary tract and other tissues and organs during embryonic development. Currently, HNF1b and PAX2 are the genes primarily examined for mutations in patients with reno-urinary abnormalities [22].

A primordial role in the practice of pediatric nephrology has the urinary tract infection (UTI), which ranks third in general morbidity. The incidence of UTI is 5-25% in febrile infants, and the recurrence after the first UTI is 12-50%. Frequently, UTI is associated (15-50%) with primary vesicoureteral reflux (PVUR), and reflux nephropathy (renal scarring) is a possible cause of childhood hypertension and CKD [23].

A significant advantage of magnetic resonance imaging as opposed to renal scintigraphy with dimercaptosuccinic acid is the delimitation of the area of inflammation from the area of scarring [24]. In recent decades, European surveillance systems have reported an alarming situation in relation to the increase in the percentage of broad-spectrum beta-lactamase-producing *E. coli* (BLSE) strains [25]. Effective antibiotics in the treatment of beta-lactamase-producing organisms UTIs, such as aminoglycosides, fluoroquinolones, piperacillins / tazobactam (Tazocin, Zosyn) and carbapenems have been proposed for use [25].

At the same time, randomized, placebo-controlled studies are needed to further elucidate the clinical efficacy of these remedies in the treatment of UTI in children caused by broad-spectrum beta-lactamase-producing organisms.

Diagnosis and treatment of steroid-resistant nephrotic syndrome (SRNS) is a major challenge due to etiological factors, pathophysiological mechanisms, as well as lack of remission to immunosuppressive treatment, severe complications, and development of CKD in the terminal stage and recurrence after kidney transplantation [26].

Recent published studies have shown feasible correlations between mutations in the NUP160 gene, which encodes a protein component of the nucleoporin of the 160 kD nuclear pore complex and SRNS. Mutations in this gene have not been previously associated with SRNS. Mutations in multiple MHC

tor remedii în tratamentul ITU la copii, cauzate de organisme producătoare de beta-lactamază cu spectru extins. Actualmente, rămâne actuală necesitatea producerii antibioticilor de tip nou, care ar fi mai eficace în ITU, cauzată de microorganismele rezistente.

Diagnosticul și tratamentul sindromul nefrotic steroid-rezistent (SNSR) reprezintă o provocare majoră datorită factorilor etiologici, a mecanismelor patofiziologice, cât și lipsei remisiunii la tratamentul imunosupresiv, complicațiilor severe, cât și dezvoltarea BRC în stadiul final și reparația după transplantul renal [26].

Studii recente publicate au demonstrat corelații fezabile între mutațiile genei NUP160, care codifică o componentă proteică a nucleoporinei complexului de pori nucleari 160 kD și SNSR. Mutațiile acestei gene nu au fost asociate anterior cu SNSR. Au fost indentificate mutații în multiple molecule de MHC clasa II, cum ar fi HLA-DQA1 și HLA-DQB1 la copii cu sindromul nefrotic steroid sensibil (SNSS), care au fost identificate drept factori de risc în SNSS, menționând, astfel rolul central al imunității adaptive în patogenia SNSS [28].

Studiile recente au raportat inducerea remisiunii în SNSR folosind pulsuri de metilprednisolonă concomitent cu imunosupresoare sau metilprednisolon ca monoterapie. Combinația de steroizi și inhibitorii calcineurinei s-a dovedit eficientă în tratamentul SNSR conform ghidului KDIGO [27].

Pacienții cu SNSR multirezistent la agenții medicamentoși enumerați – steroizi, inhibitorii de calcineurină și mofetil micofenolat (MMF) – reprezintă o provocare mare pentru nefrologii pediatri. Anticorpii monoclonali Anti-CD20 au fost utilizați în calitate de tratament la acești pacienții [29]. Studiile recente au recomandat utilizarea medicamentelor care inhibă axa renină-angiotensină în tratamentul copiilor cu SNSR [30].

Studiile relevă la rolul, celulele stem mezenchimale (MSC), cunoscute prin efectele lor imunomodulatoare și antiinflamatorii, considerate drept agenți terapeutici potențiali în tratamentul maladiilor imune, inclusiv sindromul nefrotic [31]. O direcție de studiu promițătoare este utilizarea retinoizilor în restabilirea structurii podocitelor, prin faptul că reduc proteinuria [32]. O altă intervenție inovativă raportată de curând este inițierea timpurie a suplimentării CoQ10 pentru a reduce proteinuria și a reduce progresia bolii în SNSR monogenic legat de deficiența primară de CoQ10 [33].

BRC reprezintă o problemă de sănătate publică, datorită creșterii morbidității, mortalității, maladiilor cardiovasculare, dereglărilor neurocognitive și reducerea calității vieții, fiind o provocare iminentă în domeniul sănătății publice. Managementul BRC la sugari și la vârsta copilăriei timpurie constituie una dintre cele mai mari provocări pentru nefrologul-pediatru. În pofida unui management optim, majoritatea pacienților necesită în final hemodializă și transplant renal. Dializa peritoneală ambulatorie cronică și hemodializa oferă opțiuni temporare. Transplantul renal la sugari și copii mici prezintă de asemenea dificultăți severe. O problemă majoră constituie numărul mic de centre specializate unde se poate realiza transplantul renal la copii de vârstă fragedă [34].

Se conturează oportunități de utilizarea metodelor de secvențierea masivă în diagnosticul screening pre- și post-natal

class II molecules, such as HLA-DQA1 and HLA-DQB1, have been identified in children with steroid-sensitive nephrotic syndrome (SSNS) that have been identified as risk factors in SSNS, citing the central role of adaptative immunity in the pathogenesis of SSNS [28].

The latest studies have reported the induction of remission in the SRNS using methylprednisolone pulses concomitantly with immunosuppressants or methylprednisolone as monotherapy. According to KDIGO guideline, the combination of steroids and calcineurin inhibitors has been shown to be effective in the treatment of SRNS [27].

Patients with multidrug-resistant NS listed – steroids, calcineurin inhibitors and mycophenolate mofetil (MMF) – are a major challenge for pediatric nephrologists. Anti-CD20 monoclonal antibodies have been used as treatment in these patients [29]. Recent studies have recommended the use of drugs that inhibit the renin-angiotensin axis in the treatment of children with SRNS [30].

Studies revealed the role of mesenchymal stem cells, known for their immunomodulatory and anti-inflammatory effects, considered as potential therapeutic agents in the treatment of immune diseases including nephrotic syndrome [31]. A promising direction of study is the use of retinoids in restoring the structure of podocytes, by reducing proteinuria [32]. Another recently reported innovative intervention is the early initiation of CoQ10 supplementation to reduce proteinuria and reduce disease progression in monogenic SRNS related to primary CoQ10 deficiency [33].

CKD is a public health problem, due to increased morbidity, mortality, cardiovascular disease, neurocognitive disorders, and reduced quality of life, is an imminent public health challenge. CKD management in infants and early childhood is one of the biggest challenges for the pediatric nephrologist. Despite optimal management, most patients eventually require hemodialysis and kidney transplantation. Chronic outpatient peritoneal dialysis and hemodialysis offer temporary options. Kidney transplantation in infants and young children also presents severe difficulties. A major problem is the small number of specialized centers where renal transplantation can be performed in young children [34].

Opportunities for the use of mass sequencing methods in the diagnosis of pre- and postnatal screening for renal-urinary malformations are emerging. Early detection of patients with high-risk of development CKD, in combination with the introduction of a secondary prevention focused on maintaining normal blood pressure, glycemic control, lipids which will improve the prognosis of patients with CKD. The treatment of hypertension is of outstanding importance for the prevention and delay of the progression of CKD, while the reduction of albuminuria prevents the rate of progression of loss of renal function in these patients [35].

Despite the achievements of pediatric nephrology in the Republic of Moldova, future research is needed to consolidate the realizations in this field. Epidemiological and clinical studies of CKD for children will open new opportunities to identify risk factors, establish a prophylactic, appropriate curative treatment and develop a National Registry for children with

al anomaliilor reno-urinare. Detectarea precoce a pacienților cu BRC cu risc înalt, în asociere cu introducerea unei prevenții secundare axate pe menținerea valorilor tensionale normale, controlul glicemic, al lipidelor, va ameliora prognosticul pacienților cu BRC. Tratamentul hipertensiunii arteriale este de o importanță primordială pentru prevenirea și întârzierea progresiei BRC, în timp ce reducerea albuminuriei împiedică rata progresiei pierderii funcției renale la acești pacienți [35].

În perspectivă, în Republica Moldova, sunt necesare studii referitor la epidemiologia BRC la copii pentru indentificarea grupurilor de risc, instituirea unui tratament profilactic și curativ adecvat, și elaborarea unui registru național. De asemenea, studierea particularităților clinico-evolutive ale infecției tractului urinar la copii, cu determinarea unor biomarkeri de nefroscleroză, prognostic va permite ameliorarea diagnosticului precoce și reducerea complicațiilor prin BRC.

#### **Pandemia generată de virusul SARS-CoV-2 și maladia COVID-19**

Conform studiilor recente, infecția COVID-19 la copii este mai rar întâlnită, totodată rapoartele recente au demonstrat că toate vârstele, inclusiv nou-născuții și sugarii pot fi infectați. Complicațiile renale la copii sunt raportate doar în cazurile severe și sunt prezentate, în special în insuficiența renală acută și în contextul insuficienței multiorganice, cauzate de COVID-19 sau de răspunsul inflamator acut. Pacienții pediatrici cu BRC stadiul 5 care sunt în centrele de hemodializă (HD) sau dializă peritoneală la domiciliu (PD) prezintă un risc semnificativ de a prezenta boli infecțioase, cum ar fi COVID-19, din cauza compromisului lor a sistemului imunitar și expunerea lor frecventă la mediul spitalicesc. La rândul său, au fost elaborate un set de recomandări referitor la prevenirea și controlul sindromului respirator sever coronavirus 2 (SARS-CoV-2) și COVID-19 în centrele de hemodializă pediatrică (HD) și dializă peritoneală la domiciliu (PD). Recomandările respective se bazează pe caracteristicile epidemiologice ale virusului SARS-CoV-2 și ale bolii COVID-19, factori de sensibilitate și strategii preventive și de control. Aceste recomandări vor fi actualizate pe măsură ce vor fi disponibile noi informații cu privire la SARS-CoV-2 și COVID-19 [36]. Lipsesc studii referitor la afectarea renală la copii cu COVID-19. Mai multe studii privind complicațiile renale la copiii infectați cu COVID-19 sunt recomandate în stadiile inițiale ale acestei boli.

#### **Concluzii**

Sistematizând datele bibliografice și cele personale conchidem că bolile renale sunt influențate nu numai de factorii de mediu, dar și de cei genetici. Prin urmare, analiza aspectelor genetice prin abordarea genomică, proteomică și metabolomică combinată pot furniza atât informații suplimentare cu privire la etiologia și mecanismele care stau la baza evoluției, malformațiilor reno-urinare, BRC, dar și noi tehnici de diagnostic precoce și selectarea medicamentelor, personalizând, astfel terapia [35]. Cei mai promițători biomarkeri sunt proteomici, inclusiv transcriptomici, proteomici urinari și metabolomici, care pot facilita un diagnostic mai precis și mai precoce al afecțiunilor renale [37, 38, 39]. Utilitatea

CKD. In the same time studying certain clinical-evolutionary aspects of the urinary tract infection in children, and determination of a certain biomarkers of nephrosclerosis, prognostic, will allow early diagnosis and reduction of complications made by CKD. Epidemiological studies and evolution of different types of AKI for children represents a different direction of research which will contribute to the prevention, early detection and surveillance of children with AKI. Identification of genetic malformations in children with NS, especially those which is resistant to steroids, will allow to get necessary knowledge about the pathophysiology of NS, which will eventually lead to the development of a personalized method of treatment.

#### **The recent pandemic caused by SARS-CoV-2 and COVID-19 disease**

According to recent studies, COVID-19 infection in children is less common, while recent reports have shown that all ages, including newborns and infants, can be infected. Renal complications in children are reported only in severe cases and are presented especially in acute renal failure and in the context of multiorgan failure caused by COVID-19, or the acute inflammatory response. Pediatric patients with stage 5 CKD who are in hemodialysis or home peritoneal dialysis centers have a significant risk of developing infectious diseases, such as COVID-19, due to their compromised immune system and their exposure, frequent in the hospital environment. One after the other, a set of recommendations was developed for the prevention and control of severe respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) and COVID-19 in pediatric hemodialysis and peritoneal dialysis at home centers. Those recommendations are based on the epidemiological characteristics of SARS-CoV-2 virus and COVID-19 disease, susceptibility factors and preventive and control strategies. These recommendations will be updated as new information on SARS-CoV-2 and COVID-19 becomes available [36]. There are no studies on renal impairment in children with COVID-19. Several studies on kidney complications in children with COVID-19 infection are recommended in the early stages of this disease.

#### **Conclusions**

Considering the bibliographic and personal data, we conclude that kidney diseases are influenced not only by environmental factors, but also by genetic ones. Therefore, the analysis of genetic aspects through the combined genomic, proteomic and metabolomic approach can provide both additional information on the etiology and mechanisms underlying evolution, renal-urinary malformations, SRNS, CKD, but also new early diagnostic techniques and drug selection, customizing thus therapy [35]. The most promising biomarkers are proteomics, including transcriptomics, urinary proteomics, and metabolomics, which can facilitate a more accurate and earlier diagnosis of kidney disease [37, 38, 39]. The usefulness of these biomarkers must be validated in longitudinal clinical trials and from the perspective of the modern pediatric paradigm in terms of individualized, personalized treatment, which requires a wider and more varied arsenal of highly accurate paraclinical investigations.

acestor biomarkeri trebuie validată în studiile clinice longitudinale și din perspectiva paradigmei pediatrie moderne în ceea ce privește tratamentul individualizat, personalizat, care necesită un arsenal mai larg și mai variat de investigații paraclinice extrem de precise.

### Referințe / references

- Gamble J. Chemical Anatomy, Physiology and pathology of extracellular fluid. *Harvard University Press*, Cambridge, 1950, p. 1-214.
- Langstein L. Diseases of the urinary apparatus. *Pfaundler M, Schlossmann A. (eds.) The Diseases of Children. JB Lippincott*, Philadelphia, 1908, p. 12-23.
- Russell W. Chesney. The development of pediatric nephrology. *Pediatric Research*, 2002; 5 (52): 770-778.
- Arneil G. 164 children with nephrosis. *Lancet*, 1961; 2: p. 1103-1110.
- West C., McAdams A., McConville J., Davis N., Holland N. Hypocomplementemic and normocomplementemic persistent (chronic) glomerulonephritis: clinical pathologic characteristics. *J. Pediatr*, 1965; 67: 1089-1098.
- Berger J. IgA glomerular deposits in renal disease. *Transplant Prac.*, 1969; 1: 939-951.
- Habib R., Kleinknecht C., Gubler M. Extramembranous glomerulonephritis in children. *J. Pediatr*, 1974; 82: 754-761.
- Chan J. Pediatric nephrology. *Pediatr Clin. North Am.*, 1976; 23: 762-1048.
- Fine R. Pediatric nephrology. *Pediatr Clin. North Am.*, 1982; 29 (4): 777-1054.
- Siegler R. The hemolytic uremic syndrome. *Pediatr Clin. North Am.*, 1995; 42: 1505-1530.
- Hack N., Schultz A., Clayman P., Goldberg H., Skorecki K. Transmembrane signaling in health and disease. *Pediatr Nephrol.*, 1995; 9: 514-525.
- Salusky I., Lucullo L., Nelson P., Fine R. Continuous ambulatory peritoneal dialysis in children. *Pediatr Clin. North Am.*, 1982; 29: 1005-1012.
- Kashtan C. Alport syndrome; phenotypic heterogeneity of progressive hereditary nephritis. *Pediatr Nephrol.*, 2000; 14: 502-512.
- Rusnac T. Метаболизм витамина Д и нарушения фосфорно-кальциевого обмена при хронических болезнях почек у детей. Дисс. канд. наук, М., 1984, 175 с.
- Dumitraș S. Pielonefrita la copii: factorii de risc, particularitățile evoluției și tratamentul. Teza dr. șt. med., 1997, p. 145.
- Zaicova N. Rolul factorilor de risc în cronicizarea pielonefritei la copii, diagnostic și tratament. Autoref. dr. șt. med., 2005, 22 p.
- Rotaru V. Incidența, diagnosticul precoce și managementul tratamentului malformațiilor renourinare la copii. Autoref. dr. șt. med., 2016, 22 p.
- Ciuntu A. Glomerulonefrita primară la copii: mecanisme etiopatogenice, clinica, prognostic. Teza dr. hab. șt. med., 2017, 275 p.
- Srivastava R. Challenge of congenital abnormalities of the kidney and urinary tract. Downloaded free from <http://www.ajpn-online.org> on Tuesday, May 19, 2020.
- Ruano R., Dunn T., Braun M. *et al.* Lower urinary tract obstruction: fetal intervention based on prenatal staging. *Pediatr. Nephrol.*, 2017; 32: 1871-8.
- Capone P., Morello W., Taroni F. *et al.* Genetics of congenital anomalies of the kidney and urinary tract: the current state of play. *Int. J. Mol. Sci.*, 2017; 18: 796.
- Nicolaou N., Renkema K., Bongers E. *et al.* Environmental, and epigenetic factors involved in CAKUT. *Nat. Rev. Nephrol.*, 2015; 11: 720-31.
- Shaikh N., Hoberman A., Keren R. *et al.* Recurrent urinary tract infections in children with bladder and bowel dysfunction. *Pediatrics*, 2016; 137 (1): 1-7.
- Aoyagi J., Kanai T., Odaka J. *et al.* Non-enhanced magnetic resonance imaging versus renal scintigraphy in acute pyelonephritis. *Pediatr Int.*, 2018; 60 (2): 200-3.
- Abe Y., Inan-Erdogan I., Fukuchi K. *et al.* Efficacy of non-carbapenem antibiotics for pediatric patients with first febrile urinary tract infection due to extended spectrum beta-lactamase-producing *Escherichia coli*. *J. Infect. Chemother.*, 2017; 23 (8): 517-22.
- Trautmann A., Schnaidt S., Lipska-Zietkiewicz B. *et al.* Long-term outcome of steroid-resistant nephrotic syndrome in children. *J. Am. Soc. Nephrol.*, 2017; 28 (10): 3055-3065.
- Kidney Disease: Glomerulonephritis Work Group. Improving Global Outcomes (KDIGO). KDIGO clinical practice guideline for Glomerulonephritis. *Kidney Int. Suppl.*, 2012; (2): 139-274.
- Brandon M., Cason R., Imokhuede C. *et al.* Genetics of childhood steroid sensitive nephrotic syndrome: an update. *Front Pediatr*, 2019, Jan., 29; 7: 8.
- Jiwon M. Lee, Kronbichler A., Jae Il Shin, Jun Oh. Current understandings in treating children with steroid-resistant nephrotic syndrome. *Pediatric Nephrology*, <https://doi.org/10.1007/s00467-020-04476-9>.
- Tullus K., Webb H., Bagga A. Management of steroid-resistant nephrotic syndrome in children and adolescents. *Lancet Child Adolesc. Health*, 2018; 2: 880-890.
- Zhang X., Peng Y., Fan Z. *et al.* Mesenchymal stem cells may ameliorate nephrotic syndrome post-allogeneic hematopoietic stem cell transplantation-case report. *Front Immunol.* 2017; 8: 962.
- Mallipattu S., He J. The beneficial role of retinoids in glomerular disease. *Front Med., Lausanne*, 2015; 2: 16.
- Montini G., Malaventura C., Salviati L. Early coenzyme Q10 supplementation in primary coenzyme Q10 deficiency. *N. Engl. J. Med.*, 2008; 358: 2849-2850.
- Jetton J. Renal support therapy for neonates: challenges, opportunities, and growing awareness. *Curr Treat Options Pediatr*, 2018; 4: 404-12.
- Gluba-Brzyzka A., Franczyk B., Olszewski R. *et al.* Personalized medicine: new perspectives for the diagnosis and the treatment of renal diseases. *Int. J. Mol. Sci.*, 2017; 18: 1248, doi:10.3390/ijms18061248.
- Qian Shen, Mo Wang, Ruochen Che *et al.* Consensus recommendations for the care of children receiving chronic dialysis in association with the COVID-19 epidemic. *Pediatric Nephrology*, 2020; (35): 1351-1357.
- Oliverio A., Bellomo T., Mariani L. Evolving clinical applications of tissue transcriptomics in kidney disease. *Front. Pediatr*, 2019; 7: 306.
- Zhaohui Chen, Jayoung Kim. Urinary proteomics and metabolomics studies to monitor bladder health and urological diseases. *BMC Urology*, 2016; 16: 11.
- Dubin R., Rhee E. Proteomics and metabolomics in kidney disease, including insights into etiology, treatment, and prevention. *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.*, 2019; CJN.07420619.