

NEFROTICKÝ SYNDROM – PATOGENEZE, DIAGNOSTIKA, KOMPLIKACE, LÉČBA

prof. MUDr. Vladimír Tesař, DrSc.

Klinika nefrologie 1. LF UK a VFN

Nefrotický syndrom je charakterizován velkou proteinurií (u dospělého alespoň 3,5 g/24 hodin) s následnou hypoproteinémií, hypalbuminémií, hypercholesterolémií (event. i hypertriglyceridémií) a otoky. Nefrotický syndrom ohrožuje nemocné závažnými komplikacemi (infekce, tromboembolické příhody, akcelerovaná ateroskleróza, proteinová malnutrice), perzistující (terapeuticky neovlivnitelný či neovlivnitelný) nefrotický syndrom je spojen s vysokým rizikem progresu onemocnění do chronického selhání ledvin. Časná diagnostika (většinou s nutností histologického vyšetření vzorku renální tkáně získaného renální biopsií) a terapie může riziku komplikací a progresu do renálního selhání předejít.

Klíčová slova: nefrotický syndrom, proteinurie, glomerulonefritida, diabetická nefropatie, renální insuficience.

Med. Pro Praxi 2008; 5(2): 62–64

Etiopatogeneze nefrotického syndromu

Klinicko-laboratorní symptomy nefrotického syndromu jsou důsledkem velké proteinurie způsobené zvýšenou permeabilitou glomerulární kapilární stěny. Glomerulární kapilární stěna je tvořena fenestrovánými endoteliemi, glomerulární bazální membránou a glomerulárními epitelovými buňkami (podocyty). Podocyty (s četnými výběžky a membránou mezi nimi) představují pro makromolekuly terminální a nejvíce selektivní bariéru.

Normální struktura a funkce glomerulární kapilární stěny účinně brání zvýšenému průniku proteinových makromolekul do moči. Glomerulární bazální membránu tvoří nepravidelná síť molekul kolagenu IV, lamininu, entaktinu a dalších molekul extracelulární matrix, která z ultrafiltrace vylučuje plazmatické proteiny o molekulové hmotnosti větší než 100–150 kD (např. IgG). Strukturální změny glomerulární bazální membrány, např. u chronických glomerulonefritid, diabetické nefropatie či AA amyloidózy vedou ke ztrátě této tzv. **selektivity podle velikosti** a vzniku neselektivní proteinurie.

Makromolekuly sialoproteinů na povrchu kapilárního endotelu, heparansulfát glomerulární bazální membrány a podokalyxin na povrchu podocytů vytvářejí elektrostatickou repulzní bariéru („aniontový filtr“), která znesnadňuje filtraci aniontových plazmatických bílkovin, především albuminu, a je podstatou tzv. **selektivity podle náboje**. Při ztrátě selektivity podle náboje je masivní proteinurie charakterizována převažující albuminurií (tzv. selektivní proteinurie). Tento nálezní je typický pro tzv. nefrotický syndrom s minimálními změnami.

Nedávno byly identifikovány další proteiny plazmatické membrány (nfrin, podocin) nebo cytoskeletu (alfa-aktinin) **podocytů**, jejichž mutace vede k vývoji kongenitálního či familiálního nefrotického syndromu. Zdá se, že poruchy struktury a funkce

podocytů jsou pro vznik nefrotické proteinurie důležitější než změny glomerulární bazální membrány.

Onemocnění ledvin provázená nefrotickým syndromem

Nefrotický syndrom se může vyskytnout u mnoha primárních (izolované onemocnění ledvin) i sekundárních (onemocnění ledvin je součástí systémového onemocnění) glomerulopatií (5).

Z primárních glomerulopatií se nefrotický syndrom vyskytuje nejčastěji u tzv. nefrotického syndromu s minimálními změnami glomerulů, fokálně segmentální glomerulosklerózy a membranózní nefropatie, ze sekundárních glomerulopatií patří k nejčastějším příčinám nefrotického syndromu diabetická glomeruloskleróza, lupusová nefritida a amyloidóza ledvin.

Uvedená onemocnění ledvin se velmi liší věkem (1), ve kterém se obvykle projevují. Zatímco u dětí do dvou let s nefrotickým syndromem je nutno uvažovat zejména o některé z hereditárních nefropatií (např. kongenitální nefrotický syndrom finského typu, Denys-Drashův syndrom) (4), tzv. nefrotický syndrom s minimálními změnami glomerulů se typicky vyskytuje u dětí cca od 4 let věku. Zjistíme-li u dětí předškolního či raně školního věku náhle vzniklý nefrotický syndrom se selektivní proteinurií, je renální biopsie obvykle indikována pouze u dětí, které nevyvinou remisi po 12týdenní léčbě kortikosteroidy.

U adolescentů a mladých nemocných je pravděpodobnou příčinou nefrotického syndromu nefrotický syndrom s minimálními změnami glomerulů, fokálně segmentální glomeruloskleróza nebo lupusová nefritida, u starších lidí (nad 40 let) nelze žádnou z těchto diagnóz rovněž apriori vyloučit, narůstá však postupně se zvyšujícím se věkem zastoupení membranózní nefropatie, diabetické nefropatie a amyloidózy ledvin. Vzhledem k většímu spektru možných příčin a odlišnému terapeutickému postupu u jednotlivých klinicko-patologických diagnóz je stanovení diagnózy

průslušné nefropatie ze vzorku renální tkáně získané renální biopsií obvykle (až na některé pacienty s diabetickou nefropatií) nezbytné.

Diagnostika u nemocných s nefrotickým syndromem

Vzhledem k tomu, že je nefrotický syndrom ve srovnání s chronickým srdečním selháním i ascitikou jaterní cirhózou méně častou příčinou periferních otoků, zůstává někdy týdny i měsíce nediagnostikován, přestože je diagnóza na základě běžného vyšetření moči a séra obvykle velmi snadná.

Při vyšetření moči zjišťujeme velkou proteinurii (++) až (+++, v závislosti na příjmu tekutin, ale také na velikosti diurézy navozené diuretiky), kterou je vždy potřeba kvantifikovat. V poslední době se dává přednost 24hodinovým sběrem moči na kvantitativní proteinurii přednost vyšetření poměru proteinurie/kreatinin ve vzorku ranní moči (3). Toto vyšetření je pro pacienta i pro zdravotnický personál mnohem jednodušší a vzhledem k častým chybám sběru moči (špatný začátek i konec sběru, měření kreatininu v nočním vzorku moči násobené 24hodinovým objemem moči, aj.) i přesnější. Kvantitativní proteinurii 1 g/24 hodin odpovídá zhruba poměr proteinurie/kreatinin 0,1 g/mmol.

Pojem nefrotický syndrom se nekryje s velkou (nefrotickou) proteinurií. Někteří nemocní (např. obézní, někdy i diabetici) mají sice velkou proteinurii, ale normální proteinémii a albuminémii a nemají periferní otoky. Diagnóza nefrotického syndromu vyžaduje současnou přítomnost (obvykle těžké) hypoproteinémie (běžné jsou koncentrace celkové bílkoviny v séru v rozmezí 35–50 g/l) a albuminémie (10–30 g/l), hypercholesterolémie (obvykle minimálně 7 mmol/l, u pacientů s výraznější hypoproteinémií bývá současně přítomna i hypertriglyceridémie) a periferních otoků. U některých pacientů zjišťujeme jen nevelké otoky dolních končetin, u jiných pacientů je

přítomna generalizovaná anasarka. Pravidlem je váhový přírůstek, který může dosahovat až 15–20 kg. Z klinického hlediska je také důležité, zda se otoky (a váhový přírůstek) vyvinuly rychle (během několika dnů), či zda se otoky zhoršují postupně (během několika týdnů až měsíců).

Pro diferenciální diagnostiku možných příčin nefrotického syndromu je důležité zjištění, zda má pacient erytrocyturií (neobvyklá u nefrotického syndromu s minimálními změnami a u diabetické nefropatie, obvyklé u ostatních příčin nefrotického syndromu) a zda je normotenzní (obvyklé pouze u nefrotického syndromu s minimálními změnami) či hypertenzní (obvyklé u ostatních příčin nefrotického syndromu). Většina nemocných má v době diagnózy nefrotického syndromu normální renální funkci. Při podezření na lupusovou nefritidu (extrarenální, např. kožní či kloubní projevy onemocnění) je důležité doplnit imunologické vyšetření (C3, antinukleární protilátky, protilátky proti anti-ds-DNA, nukleosomům, C1q složce komplementu, aj.), při podezření na AL amyloidózu je třeba doplnit imunoefektoretické vyšetření séra na přítomnost paraproteinu. Vyšetření selektivity proteinurie (poměr albumin/transferin v moči, event. vyšetření dalších močových bílkovin) nám může pomoci odlišit nefrotický syndrom s minimálními změnami glomerulů (selektivní proteinurie) od ostatních chronických nefropatií (neselektivní proteinurie).

Diagnóza nefrotického syndromu je obvykle stanovena praktickými lékaři, internisty nebo jinými specialisty (kardiology, diabetology). Diferenciální diagnostika příčin nefrotického syndromu patří do rukou nefrologa.

Přestože je možné na základě klinických dat a laboratorních měření často vyslovit podezření na určitý typ onemocnění glomerulů, diagnóza je v současné době vždy biotická. Není vyloučeno, že v nepříliš vzdálené budoucnosti nám aplikace nových metod (např. močové proteomiky) umožní i neinvazivní diagnostiku jednotlivých glomerulopatií.

V současnosti doporučujeme provedení renální biopsie u všech dospělých s nefrotickým syndromem s výjimkou pacientů s diabetem 1. a 2. typu s vývojem onemocnění typickým pro diabetickou nefropatii. Ale i u diabetiků bychom neměli zapomínat na možnost koincidence diabetické nefropatie např. s chronickou glomerulonefritidou. Renální biopsie je indikována i u diabetiků v případě náhle vzniklého nefrotického syndromu, přítomnosti erytrocyturie či absence známek diabetické retinopatie (která diabetickou nefropatii zpravidla provází) na očním pozadí.

Komplikace nefrotického syndromu

Nefrotický syndrom je život ohrožující onemocnění vyžadující rychlou diagnózu a terapii, abychom předešli vývoji a progresi závažných

komplikací. K nejdůležitějším komplikacím nefrotického syndromu patří infekce, hyperkoagulace a hyperlipidémie (6).

Zavedení antibiotik snížilo mortalitu nefrotického syndromu více než léčba kortikosteroidy. Incidence sepse u nefrotického syndromu po zavedení antibiotik výrazně poklesla, **infekce** však stále představují nejdůležitější příčinu smrti u dětí s nefrotickým syndromem. Jde obvykle o infekce grampozitivními mikroorganismy (zejména pneumokoky).

Prevenčí infekcí je účinná terapie nefrotického syndromu s rychlým navozením remise. Riziko infekcí narůstá s délkou trvání nefrotického stavu. Centrální i periferní kanyly by měly být zaváděny pouze v nezbytných případech. U již přítomné infekce musí být co nejrychleji zahájena terapie parentálními antibiotiky. Dávka glukokortikoidů by měla být při infekci přiměřeným způsobem zvýšena.

Arteriální i žilní **trombózy** představují zejména u dospělých relativně častou a vážnou komplikaci nefrotického syndromu, jejíž výskyt v souvislosti s terapií glukokortikoidy a diuretiky spíše stoupá. Glukokortikoidy mohou ovlivňovat složení koagulačních proteinů a diuretika mohou zvyšovat krevní viskozitu. Příčina hyperkoagulačního stavu při nefrotickém syndromu není dosud uspokojivě vysvětlena, rozhodující význam však má zřejmě zvýšená agregabilita krevních destiček.

Prevalence klinicky manifestní **žilní trombózy a plicní embolie** je u dospělých nemocných asi 5 až 10 %, za pomoci ventilační a perfuzní scintigrafie lze prokázat plicní embolizaci až u 12 % dospělých nemocných, u některých je tedy klinicky nemá. Arteriální trombózy v kterékoliv lokalizaci jsou podstatně vzácnější než trombózy žilní.

Možnou komplikací hyperkoagulačního stavu při nefrotickém syndromu (nejčastěji u mužů s membránózní nefropatií) je **trombóza renální žíly**. Projevuje se náhle vznikou bolestí v boku, někdy i hematurií, zvětšením ledviny a zhoršením renální funkce, někdy však může být jediným projevem bilaterální trombózy renální žíly progredující zhoršování funkce ledvin. Diagnosticky užitečnou metodou může být dopplerovská ultrasonografie, MRI či venografie. U všech nemocných s trombózou renální žíly je vzhledem k vysokému riziku plicní embolie indikována antikoagulační terapie (heparin, dlouhodobě warfarin), která vede u většiny nemocných k rekanalizaci žíly.

Mezi obecná pravidla **profylaxe tromboembolických komplikací** patří: časná mobilizace, prevence a terapie infekce, uvážlivé použití diuretik a prevence dehydratace. Dávky heparinu musí být u nefrotických nemocných k navození účinné antikoagulace zpravidla o něco vyšší, pravděpodobně v důsledku snížených koncentrací antitrombinu III. Naproti tomu účinnost warfarinu je zpravidla zvý-

šená v důsledku vzestupu volné frakce léku při hypoalbuminémii. Pacienti se symptomatickou trombózou by jistě měli být **léčeni** antikoagulačně obvyklým způsobem alespoň 6 měsíců, při trvajícím hypoalbuminémii (pod 25 g/l) by se mělo v terapii pokračovat dlouhodobě. Profylaktické podávání antikoagulancií (warfarinu) všem nemocným s nefrotickým syndromem není indikováno, u nemocných s výraznou hypoalbuminémií (pod 20 g/l) se doporučuje profylaktické podávání nízkých dávek aspirinu (75–100 mg denně).

Pacienti s nefrotickým syndromem mají v séru zvýšenou koncentraci celkového **cholesterolu** (volného i cholesterolových esterů), která negativně koreluje se sérovým albuminem (2). Koncentrace sérových **triacylglycerolů** je zvýšena méně často, zpravidla u nemocných s výraznější hypoalbuminémií, korelace se sérovým albuminem je méně těsná, pravděpodobně v důsledku většího vlivu diety. Hypertriacylglycerolémie může rovněž souviset s rozvojem renální insuficience. Pacienti s nefrotickým syndromem mají také zvýšené hodnoty VLDL a LDL a normální nebo snížené hodnoty HDL, a tedy zvýšený poměr LDL: HDL, který představuje **zvýšené riziko pro rozvoj aterosklerózy**. Rozhodující pro vývoj aterosklerotických komplikací je ale zejména trvání nefrotické hyperlipidémie a také vliv dalších rizikových faktorů, např. hypertenze. Zvýšeným rizikem ischemické choroby srdeční a infarktu myokardu jsou tedy ohroženi zejména nemocní s refrakterním nefrotickým syndromem a dlouhodobou hyperlipidémií.

Hyperlipoproteinémie se zpravidla upraví po navození remise nefrotického syndromu, i když někdy může porucha lipidového metabolismu přetrvávat v důsledku léčby kortikosteroidy. **Léčba hyperlipidémie** (nejlépe statiny) je indikována zejména u nemocných s déletrvajícím nefrotickým syndromem, kteří jsou ohroženi zvýšeným rizikem kardiovaskulárních komplikací.

U nemocných s nefrotickým syndromem jsou zejména po vymizení otoků klinicky nepochybné známky **malnutrice**. Celková hotovost intravaskulárního albuminu je u nefrotických nemocných snížena asi na polovinu v důsledku nejen ztrát moči, ale i zvýšené tubulární degradace albuminu profiltrovaného v glomerulech. Vzhledem k tomu, že zvýšený přívod bílkovin v dietě vede u nemocných s nefrotickým syndromem obvykle k dalšímu vzestupu proteinurie, doporučujeme obvykle u nefrotických nemocných s normální renální funkcí **normální nebo spíše jen lehce zvýšený přívod proteinů**, u některých nemocných s výraznými známkami malnutrice (zejména u dětí) ale může být namístě i vysokoproteinová dieta, zejména po navození remise nefrotického syndromu. I po navození remise

nefrotického syndromu trvá normalizace albuminémie zpravidla několik měsíců.

Nemocné s nefrotickým syndromem zpravidla velmi obtěžuje hyperhydratace (event. i s dušností) a více či méně rozsáhlé periferní otoky. Optimální terapií otoků u nefrotického syndromu je **dosazení remise** nefrotického syndromu specifickou (např. imunosupresivní) terapií. U nemocných, u kterých není kauzální terapie nefrotického syndromu úspěšná nebo není vůbec možná (např. při amyloidóze ledvin či u diabetické nefropatie), je namísto **léčba symptomatická**. Důležitá je **restrikce sodíku v dietě** optimálně na 50 mmol/24 h, což však bývá dlouhodobě málokdy tolerováno. **Klid na lůžku** sice zlepšuje retenci sodíku a vody, zvyšuje však riziko vzniku tromboembolických příhod, ke kterým jsou pacienti s nefrotickým syndromem predisponováni. Z **diuretik** dáváme přednost kličkovým diuretikům (furosemid), jejich účinnost však může být snížena zejména v důsledku změněné farmakokinetiky (zvýšeného distribučního volumu při hypoalbuminémii se sníženou sekrecí furosemidu v proximálním tubulu). Za výhodnou se pokládá kombinace s diuretiky šetřícími kalium (např. amiloridem), event. kombinace thiazidů s furosemidem a proximálně působícím acetazolamidem. Podávání samotného albuminu se nedoporučuje. Infundovaný albumin u hypoproteinemických osob přechodně expanduje krevní volumen ještě výrazněji než u zdravých jedinců s potenciálním rizikem navození plicního edému s následným

rychlým únikem albuminu do moči a do intersticia. Současné podání albuminu s furosemidem může ale zlepšit vylučování furosemidu do moči a zvýšit jeho diuretický účinek.

Proteinurii lze rovněž redukovat některými léky, které ovlivňují glomerulární hemodynamiku (inhibitory konvertujícího enzymu, nesteroidní antirevmatika nebo cyklosporin). Déletrvající těžký nefrotický syndrom ohrožuje nemocného závažnými komplikacemi a může být i důvodem k provedení **bilaterální nefrektomie**, resp. bilaterální embolizace ledvin s následnou chronickou dialyzační léčbou.

Specifická léčba nefrotického syndromu

Hlavním cílem léčby chronických glomerulopatií je navodit pomocí specifické léčby remisi nefrotického syndromu a stabilizaci renální funkce.

Na základě dostupných klinických studií dnes máme pro jednotlivé klinickopatologické jednotky doporučené léčebné postupy. Imunosupresivní léčba dramaticky zlepšila prognózu některých chronických glomerulopatií. Např. u nejzávažnější formy lupusové nefritidy (difúzní proliferativní nefritida – typ IV) klesla 5letá mortalita z téměř 100 % na 5–10 %.

Léčba chronických glomerulopatií patří do rukou nefrologa, někdy (např. v případě lupusové nefritidy či amyloidózy ledvin) ve spolupráci s revmatologem nebo hematologem. Zatímco u nefrotického syndromu s minimálními změnami glomerulů

a fokálně segmentální glomerulosklerózy je léčbou první volby monoterapie kortikosteroidy (u fokálně segmentální glomerulosklerózy je obvykle nutné podávání vyšších dávek po delší dobu), u pacientů s membranózní nefropatií či lupusovou nefritidou je léčbou první volby kombinovaná imunosuprese (kortikosteroidy s chlorambucilem či cyklofosfamidem, nebo kortikosteroidy s cyklosporinem). V případě AA amyloidózy je na místě akcentace léčby základního onemocnění (např. revmatoidní artritidy), u AL amyloidózy je dle závažnosti a rozsahu onemocnění léčbou volby podávání vysokých dávek dexametasonu, cytostatická léčba (melfalan, cyklofosfamid), autologní transplantace kostní dřeně či thalidomid. Vzhledem k poměrně vzácnosti těchto onemocnění je vhodné soustředit nemocné do omezeného počtu specializovaných center, která jsou schopna zajistit nejen rychlou diagnostiku a základní léčbu, ale i alternativní postupy (např. nová imunosupresiva, biologická terapie) v případě selhání léčby první volby.

Nefrotický syndrom je tedy poměrně vzácnou, ale závažnou příčinou periferních otoků. Včasná diagnóza a léčba může zabránit rozvoji závažných komplikací a progresi chronického onemocnění ledvin do selhání ledvin vyžadujícího dialyzační léčbu.

prof. MUDr. Vladimír Tesař, DrSc.
Klinika nefrologie 1. LF UK a VFN
U Nemocnice 2, 128 08 Praha
e-mail: vladimir.tesar@lf1.cuni.cz

Literatura

1. Cameron JS. Nephrotic syndrome in the elderly. *Semin Nephrol.* 1996; 16: 319–329.
2. Kaysen GA, de Zeeuw D, van der Velden MG. New insights into lipid metabolism in the nephrotic syndrome. *Kidney Int Suppl.* 1999; 71: S18–S21.
3. KDIGO clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. *Am J Kidney Dis.* 2002; 39 (2 Suppl 1): S1–S266.

4. Obeidová H, Merta M, Reiterová J, Maixnerová D, Štekrová J, Ryšavá R, Tesař V. Genetic basis of nephrotic syndrome – review. *Prague Med Rep.* 2006; 107: 5–16.
5. Orth SR, Ritz E. The nephrotic syndrome. *N Engl J Med.* 1998; 338: 1202–1211.
6. Tesař V, Zima T, Kalousová M. Pathobiochemistry of nephrotic syndrome. *Adv Clin Chem.* 2003; 37: 173–218.