

# Nefrotický syndrom

**Nefrotický syndrom** (NS) je definován jako závažná porucha glomerulární bazální membrány, která vede ke zvýšenému odpadu bílkoviny močí.<sup>[1]</sup> NS je charakterizován proteinurií s následnou hypoproteinémií, hypoalbuminémií, hypercholesterolémií a otoky. Je nebezpečný zejména svými možnými komplikacemi, kterými jsou infekce, tromboembolické příhody, akcelerovaná ateroskleróza a proteinová malnutrice. Perzistující nefrotický syndrom může progredovat do chronického selhání ledvin.<sup>[2]</sup> Jedná se o závažný klinický syndrom, který se vyskytuje zejména u dětí, a to 15× častěji než v dospělosti.<sup>[3]</sup> U dětí je nejčastější příčinou tzv. **nemoc minimálních změn glomerulů** (MCD). Nefrotický syndrom na podkladě MCD patří k nejčastějším glomerulopatiím dětí (2–3/100 000).<sup>[4]</sup>

Diagnostická kritéria:

- **proteinurie** > 3,5 g/24 hodin<sup>[5]</sup> (více než 2 g/m<sup>2</sup>/den)<sup>[5]</sup>, (50 mg/kg hmotnosti)<sup>[6]</sup>;
- **snížená hodnota plazmatického albuminu** (pod 30g/l);
- **periferní otoky**<sup>[7]</sup>;
- hypercholesterolemie > 8 mmol/l<sup>[6]</sup>.

Diagnostická kritéria v pediatrii:

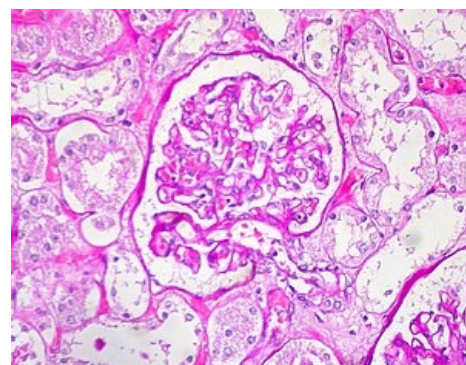
- proteinurie > 1 g/1 m<sup>2</sup>/24 hod.;
- pokles hladiny albuminu v séru < 25 g/l.<sup>[1]</sup>

## Etiopatogeneze

Proteinurie je způsobená poškozením kapilární stěny glomerulu, jehož důsledkem je zvýšená propustnost pro bílkovinné makromolekuly. Pokud ztráty bílkovin do moči převýší proteosyntetickou schopnost jater, dochází k rozvoji hypoproteinemie, hyperlipidemie a otoků.<sup>[8]</sup>

Kapilární stěnu glomerulu tvoří:

1. fenestrované endotelie;
2. glomerulární bazální membrána (nepravidelná síť molekul kolagenu IV, lamininu, entaktinu) – nepustí proteiny o molekulové hmotnosti větší než 100–150 kD, její poškození (při chronické glomerulonefritidě, diabetické nefropatii, AA amyloidóze) vede k neselektivní proteinurii;
3. glomerulární epitelové buňky (podocyty) – terminální a nejvíce selektivní bariéra.<sup>[2]</sup>



Neporušený glomerulus

Elektrostatická repulzní bariéra (makromolekuly sialoproteinů na povrchu kapilárního endotelu, heparansulfát glomerulární bazální membrány a podokalyxin na povrchu podocytů) neboli aniontový filtr zajišťuje selektivitu podle náboje (neprojde albumin), jeho poškození vede k selektivní proteinurii (albuminurii) – typické pro **nefrotický syndrom s minimálními změnami**.

Při mírnějším poškození filtrační bariéry procházejí filtrem makromolekuly o nižší molekulové hmotnosti (albumin) – **selektivní proteinurie**, při rozsáhlejší poškození filtrem procházejí kromě albuminu i látky o vyšší molekulové hmotnosti (např. imunoglobuliny) – **neselektivní proteinurie**.

5–20 % případů NS je způsobeno monogenně dědičnými onemocněními.<sup>[4]</sup> Mutace proteinů plazmatické membrány (nefrin, podocin) nebo cytoskeletu podocytů (alfa-aktinin) způsobují **kongenitální** či **familiární nefrotický syndrom**.<sup>[2]</sup>

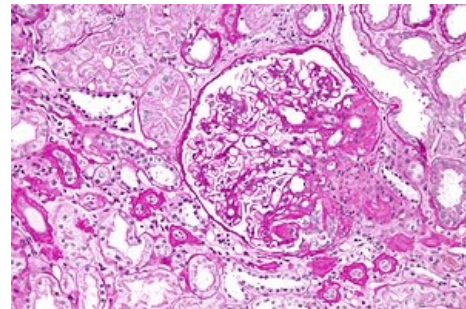
Patofyziologické mechanismy klinických projevů:

- zvýšené ztráty albuminu do moči vedou k hypoalbuminémii a tím ke snížení onkotického tlaku, díky čemuž se intravaskulární tekutina přesune do intersticia a vznikají **otoky**;
- ztráty imunoglobulinů do moče vedou ke zvýšené **náchylnosti k infekcím**;
- **trombofilní stav** je způsoben sníženým intravaskulárním objemem s hypocirkulací, ztrátami antitrombinu III do moči a provázející trombocytózou;
- **hyperlipoproteinémie** je následkem stimulace syntézy lipoproteinů v játrech při hypoproteinémii či sníženou aktivitou lipoproteinové lipázy v plazmě z důvodu jejich ztrát do moči.<sup>[4]</sup>

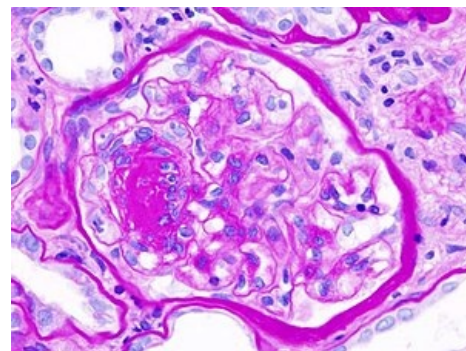
Pokud není intravaskulární objem výrazně snížen a jde jen o minimální změny glomerulární bazální membrány, je většinou významně zvýšená glomerulární filtrace i efektivní filtrační tlak – hyperfiltrace. Při dalších ztrátách bílkovin se snižuje volem cirkulující krve a klesá glomerulární filtrace – paradoxní „normalizace“ GF při nepříznivém průběhu.<sup>[1]</sup>

# Onemocnění ledvin provázená nefrotickým syndromem

- **Primární glomerulopatie** provázené NS:
  - NS s minimálními změnami glomerulů (MCGN) – typicky u dětí od 4 let věku a adolescentů; v 95 % kortikosenzitivní;<sup>[4]</sup>
  - fokálně segmentální glomeruloskleróza (FSGS) – jen ve 30 % kortikosenzitivní<sup>[4]</sup>;
  - membranózní nefropatie;
  - hereditární nefropatie (kongenitální nefrotický syndrom finského typu, Denys-Drashův syndrom) – u dětí do 2 let věku.<sup>[2]</sup>
- **Sekundární glomerulopatie** provázené NS:
  - diabetická glomeruloskleróza, amyloidóza ledvin, Alportův syndrom, hemolyticko-uremický syndrom;
  - lupusová nefritida, Henochova-Schönleinova purpura, Goodpastureův syndrom, revmatická horečka;
  - kongenitální toxoplazmóza či CMV, EBV infekce, spalničky, varicella;
  - očkování a některé léky (NSA, D-penicilamin).<sup>[2][4]</sup>



Fokálně segmentální glomeruloskleróza



Diabetická glomeruloskleróza

## Klinický obraz

- oligurie, **otok horních víček** a genitálu → otoky dolních končetin, trupu a horních končetin → ascites, hydrothorax;
- váhový přírůstek, žízeň, snížená diuréza, moč s vysokým obsahem bílkoviny nápadně pění,
- únava, alterace celkového stavu,
- krevní tlak většinou normální.<sup>[4][1]</sup>

## Komplikace nefrotického syndromu

### Infekce,

- příčinou je defektní imunitní odpověď,
- způsobena nejčastěji grampozitivními mikroorganismy (*Streptococcus pneumoniae*),
- terapii nutno zahájit co nejdříve parenterálními antibiotiky,

### Trombembolické komplikace,

- častěji trombózy žilní, typicky trombóza renální žíly (projeví se náhle vzniklou bolestí v boku, zhoršenými renálními funkcemi),
- riziko plicní embolie – antitrombotická terapie u všech pacientů s trombózou renální žíly,
- profylaxe – prevence dehydratace, terapie infekcí, časná mobilizace,

### Poruchy metabolismu lipidů,

- v séru zvýšená koncentrace celkového cholesterolu,
- hypertriacylglycerolémie,
- lipidurie s lipidovými válcí,
- u pacientů s dlouhodobějším nefrotickým syndromem zahajujeme terapii statiny,

### Proteinová malnutrice,

- zřejmá zejména po opadnutí otoků,
- celkový albumin je snížen v důsledku ztrát močí a zvýšené tubulární degradace,
- pacienti s těžkou proteinurií bývají v těžkém katabolismu s velkým hmotnostním úbytkem, který je maskován otoky,
- u nefrotických pacientů doporučen proto zvýšený příjem proteinů, u dětí až vysokoproteinová dieta.

## Diagnostika

- **vyšetření moči:**
  - proteinurie > 3,5 g/24 hodin (více než 2 g/m<sup>2</sup>/den)<sup>[5]</sup>; (50 mg/kg hmotnosti)<sup>[6]</sup>
  - poměr proteinurie/kreatinin ve vzorku ranní moči (0,1 g/mmol odpovídá kvantitativní proteinurii 1 g/24 hodin)<sup>[2]</sup>,
  - 24hodinový sběr moči na kvantitativní proteinurii (vyšetření dle Extona),
  - elektroforetické vyšetření moči (odlišení selektivní a neselektivní glomerulární proteinurie).<sup>[8]</sup>
- biochemické **vyšetření krve:**
  - hypoproteinémie (normální hladina je 35–50 g/l)<sup>[2]</sup>,
  - hypoalbuminémie (< 20 g/l)<sup>[6]</sup>,
  - hypercholesterolémie (> 8 mmol/l)<sup>[6]</sup>, hypertriacylglycerolémie<sup>[1]</sup>,
  - natrémie je většinou v normě, může být hypo vlivem hemodiluce,
  - hypokalcémie (snížení Ca vázaného na bílkoviny, ale volná frakce je v normě),

- sérové hladiny kreatininu a urey jsou zpravidla normální,
- ELFO bílkovin séra: hypoalbuminémie a hypogamaglobulinémie, relativní zvýšení  $\alpha_2$ -globulinů,
- hematokrit je zvýšen, počet trombocytů je zvýšen,
- vysoká FW<sup>[1]</sup>,
- mohou být zvýšeny hladiny některých koagulačních faktorů a naopak např. antitrombin III odchází do moči a klesá → to všechno způsobuje zvýšené riziko trombóz<sup>[2][4]</sup>;
- **renální biopsie** je indikována na základě rizikových faktorů, které svědčí pro jinou diagnózu než nemoc minimálních změn glomerulů. Mezi tyto rizikové faktory patří: makroskopická hematurie, věk pod 12 měsíců a nad 15 let, nízká C3 složka komplementu, kožní exantém, závažná hypertenze s mikroskopickou hematurií.<sup>[7]</sup>
- - při typickém klinickém obraze u dětí od 1. do 10. roku není biopsie indikována;
  - doporučuje se u dětí nad 10 let a pod 18 měsíců, při makroskopické hematurii, při rezistenci na glukokortikoidy, při poklesu GFR, při hypertenzi;
  - bioptický nálezn: v 80–90 % nalezneme minimální změny glomerulů;
  - v elektronovém mikroskopu: hypertrofie podocytů, splývání jejich výběžků, BM má normální vzhled.

## Diferenciální diagnóza

- erytrocyturie? → nebývá u NS s minimálními změnami a u diabetické nefropatie,
- normální krevní tlak? → NS s minimálními změnami glomerulů,
- SLE? → doplnit imunologické vyšetření (C3, ANA,...),
- susp. AL amyloidóza? → doplnit imuno elektroforetické vyšetření séra na přítomnost paraproteinu,
- vyšetření selektivity proteinurie<sup>[2]</sup>.

## Terapie

- **symptomatická:**
  - omezení tekutin a strava s omezením soli (sodíku), dostatečný přívod kalcia a vitamínu D,
  - včasná mobilizace, léčba a prevence infekcí, prevence dehydratace a antiagregační léčba (kyselina acetylsalicylová), kontrola arteriálního krevního tlaku,<sup>[8]</sup>
- **kauzální:**
  - prednison 60 mg/m<sup>2</sup>/den 6 týdnů (maximální dávka je 80 mg/denně), v jedné ranní dávce nebo ve 3 sestupných dávkách,
  - poté dalších 6 týdnů léčby prednisonem v dávce 40 mg/m<sup>2</sup> každý druhý den (alternativní podávání),
  - po 12 týdnech léčby lze prednison vysadit<sup>[9]</sup>.
- léčba otoků (nutná v případě klinických obtíží nebo v případě oligurie),
  - diuretika nebo i. v. albumin + diuretika,
  - diuretika – nejčastěji furosemid, event. furosemid + hydrochlorothiazid, při extrémních otocích + spironolakton,
  - indikace k podání albuminu podle poměru draslíku a sodíku ve vzorku moči – pokud  $U_K/U_K + U_{Na} > 0,6$  jde o intravaskulární hypovolemii a je indikováno podání albuminu (1 g/kg v pomalé infuzi, poté i.v. furosemid)<sup>[7]</sup>.
- relaps – objevení proteinurie 100 g·m<sup>-2</sup>·den<sup>-1</sup>, rychle stoupá, vznikají edémy,
- při neúspěchu kortikoidů – zvažujeme léčbu cytostatiky (cyklofosamid, chlorambucil – v imunosupresivních dávkách, ne v cytostatických) nebo imunosupresivy (cyklosporin A, azathioprin)<sup>[10]</sup>.

Podle odpovědi na léčbu steroidy rozlišujeme steroid-senzitivní NS a steroid-rezistentní NS. Pacient je považován za steroid-rezistentního, pokud nedosáhne remise během úvodní 6týdenní léčby kortikosteroidy. U steroid-senzitivního NS jsou chlapci postiženi 2× častěji než dívky. U steroid-rezistentního NS je poměr obou pohlaví vyrovnaný.<sup>[4]</sup>

## Prognóza

U NS s minimálními změnami je dobrá, v 95 % je citlivý na kortikoidy. NS s fokálně segmentální sklerózou je často kortikorezistentní a u poloviny pacientů se do 10 let vyvine chronické renální selhání.

## Odkazy

### Související články

- Nefritický syndrom
- Glomerulonefritidy
- Alportův syndrom
- Glomerulopatie: Glomerulopatie projevující se nefrotickým syndromem
- Diabetická glomeruloskleróza (preparát)

### Externí odkazy

- prof. MUDr. Merta, CSc.: Nefrotický syndrom, *Urologie pro praxi (2010)* (<http://www.urologiepropraxi.cz/pdfs/uro/2010/03/06.pdf>)
- MUDr. Geier, PhD.: Léčba steroid-senzitivního nefrotického syndromu u dětí, *Pediatric pro praxi (2010)* (<https://www.pediatricpropraxi.cz/pdfs/ped/2010/05/04.pdf>)
- prof. MUDr. Tesař, DrSc.: Nefrotický syndrom, *Medicína pro praxi (2008)* (<http://www.solen.cz/pdfs/med/2008/02/04.pdf>)
- MUDr. Geier: Nefrotický syndrom, *Pediatric pro praxi (2001)* (<http://www.solen.cz/pdfs/ped/2001/03/05.pdf>)
- Česká lékařská společnost: Doporučené postupy (<http://www.cls.cz/seznam-doporucenych-postupu>)

## Reference

1. LEBL, J, J JANDA a P POHUNEK, et al. *Klinická pediatrie*. 1. vydání. Galén, 2012. 698 s. s. 611-614. ISBN 978-80-7262-772-1.
2. TESAŘ, Vladimír. Nefrotický syndrom - patogeneze, diagnostika, komplikace, léčba. *Pediatric pro praxi* [online]. 2008, roč. 9, s. 62-64, dostupné také z <<https://www.pediatricpropraxi.cz/>>. ISSN 1803-5264.
3. Vogt BA, Avner ED. Nephrotic syndrome. In Kliegman RM, Behrman RE, Jenson HB, Stanton BMD (eds). *Nelson Textbook of Pediatrics*. Saunders, Philadelphia. 2007: 2190-2194.
4. MUNTAU, Ania Carolina. *Pediatric*. 4. vydání. Praha : Grada, 2009. s. 420-422. ISBN 978-80-247-2525-3.
5. Souček M. a kol. *Vnitřní lékařství*. Praha Grada Publishing 2011, s. 425, ISBN 978-80-247-2110-1
6. ČEŠKA, Richard, Tomáš ŠTULC, Vladimír TESAŘ a Milan LUKÁŠ. *Interna*. 2., aktualizované vydání. V Praze: Stanislav Juhaňák - Triton, 2015. ISBN 978-80-7387-885-6
7. <https://www.pediatricpropraxi.cz/pdfs/ped/2010/05/04.pdf>
8. MERTA, Miroslav. Nefrotický syndrom. *Urologie pro praxi* [online]. 2010, roč. 11, vol. 3, s. 140-143, dostupné také z <<http://www.urologiepropraxi.cz/pdfs/uro/2010/03/06.pdf>>.
9. Bargman JM. Management of minimal lesion glomerulonephritis: Evidence-based recommendations. *Kidney Int* 1999; 55: S3-16
10. BENEŠ, Jiří. *Studijní materiály* [online]. ©2007. [cit. 2010-04]. <<http://www.jirben.wz.cz/>>.

## Zdroj

- BENEŠ, Jiří. *Studijní materiály* [online]. ©2007. [cit. 2010-04]. <<http://www.jirben.wz.cz/>>.

## Použitá literatura

- HRODEK, Otto a Jan VAVŘINEC, et al. *Pediatric*. 1. vydání. Praha : Galén, 2002. ISBN 80-7262-178-5.
- ŠAŠINKA, Miroslav, Tibor ŠAGÁT a László KOVÁCS, et al. *Pediatric*. 2. vydání. Bratislava : Herba, 2007. ISBN 978-80-89171-49-1.