

Nefrotický syndrom

prof. MUDr. Miroslav Merta, CSc.

Ústav biologie a lékařské genetiky, Klinika nefrologie 1. LF UK a VFN, Praha

Pro nefrotický syndrom je charakteristická výrazná (nefrotická) proteinurie spojená s dalšími klinickými a laboratorními příznaky, jakými jsou především hypoproteinemie, hyperlipidemie a přítomnost periferních otoků. Klíčovým mechanismem, kterým dochází k rozvoji nefrotického syndromu je proteinurie. Nefrotická proteinurie vzniká obvykle poškozením kapilární stěny glomerulu, které se objevují u různých typů primárních a sekundárních glomerulonefritid. Význam nefrotického syndromu spočívá především v tom, že otoky a hyperhydratace obecně mohou pacienta ohrozit klinicky závažně různými mechanismy, dále v tom, že průběh rozvinutého nefrotického syndromu může být provázen různými komplikacemi (tromboembolickými příhodami, infekčními komplikacemi, malnutricí, při delším trvání event. rozvojem aterosklerózy) a také v tom, že perzistující nefrotický syndrom je ve zvýšené míře provázen vývojem chronického selhání ledvin. Stanovit diagnózu nefrotického syndromu lze relativně snadno, avšak diferenciální diagnostika nefrotického syndromu je náročná a vyžaduje histologické vyšetření vzorku ledvinné tkáně odebrané při biopsii ledviny. Některé případy nefrotického syndromu lze ovlivnit velmi rychle a účinně (např. některé typy glomerulonefritid imunosupresivní léčbou), v jiných případech je léčba úspěšná jen v omezené míře a nefrotický syndrom může provázet základní onemocnění ledvin dlouhodobě či trvale.

Klíčová slova: nefrotický syndrom, proteinurie, hypoproteinemie, otoky, glomerulonefritidy.

Nephrotic syndrome

Nephrotic syndrome is characterised by marked (nephrotic) proteinuria associated with other clinical and laboratory findings, particularly including hypoproteinaemia, hyperlipidaemia and presence of peripheral oedemas. The crucial mechanism by which the nephrotic syndrome develops is proteinuria. Nephrotic proteinuria usually results from glomerular capillary wall damage that occurs in various types of primary and secondary glomerulonephritides. Nephrotic syndrome is particularly significant in that the oedemas and overhydration may seriously jeopardize the patient by various mechanisms, also in that the course of an advanced nephrotic syndrome can be associated with various complications (thromboembolic events, infectious complications, malnutrition and possibly, in the case of a longer duration of the condition, atherosclerosis) as well as in that a persistent nephrotic syndrome is to a higher degree accompanied by the development of chronic renal failure. It is relatively easy to establish the diagnosis of nephrotic syndrome; however, differential diagnosis of nephrotic syndrome is difficult and requires histological examination of a specimen of renal tissue obtained by kidney biopsy. Some cases of nephrotic syndrome can be affected very rapidly and effectively (e. g. certain types of glomerulonephritides by immuno-suppressive therapy); in other cases, treatment is only successful to a limited degree and the nephrotic syndrome may accompany the underlying kidney disease for a long term or permanently.

Key words: nephrotic syndrome, proteinuria, hypoproteinaemia, oedemas, glomerulonephritides.

Urolog. pro Praxi, 2010; 11(3): 140–143

DEFINICE

Nefrotický syndrom (NS): závažný klinický syndrom, vyznačující se výraznou proteinurií spojenou s průvodní hypoproteinemií, hyperlipidemií a periferními otoky.

ZÁKLADNÍ CHARAKTERISTIKA

Základními součástmi NS jsou: výrazná (nefrotická) proteinurie (u dospělých > 3,5 g/24 hodin, u dětí > 40 mg/m²/hodinu), hypoproteinemie (s hypalbuminemií a případnou deplecí dalších typů bílkovin), hyperlipidemie (zvláště hypercholesterolemie, v menší míře hypertriglyceridemií), periferní otoky (případně s dalšími projevy hyperhydratace).

Spouštěcí mechanismus NS: nefrotická proteinurie. Nefrotická proteinurie vzniká obvykle poškozením kapilární stěny glomerulu, které způsobuje zvýšenou propustnost pro bílkovinné makromolekuly. K takovému poškození dochází u různých typů primárních a sekundárních glomerulonefritid (GN). Za určitých okolností, může nefrotická proteinurie zůstat izolovaným nálezem. Pokud však ztráty bílkovin do moči převýší proteo-syntetickou schopnost jater, dochází postupně k vývoji hypoproteinemie, hyperlipidemie a otoků.

Význam NS: pacient může být ohrožen přímo samotnými projevy NS (otoky a hyperhydratací obecně), dále komplikacemi NS (tromboembolickými příhodami, infekčními komplikacemi, malnutricí, při delším trvání event. rozvojem aterosklerózy) a také v tom, že perzistující NS je ve zvýšené míře provázen vývojem chronického selhání ledvin (CHSL).

Stanovení diagnózy NS: lze relativně snadno za pomoci základních klinických a laboratorních vyšetření.

Zjištění příčiny NS: náročné – obvykle třeba provést histologické vyšetření vzorku ledvinné tkáně odebrané při biopsii ledviny.

Léčba: Některé případy NS lze ovlivnit velmi rychle a účinně (např. některé typy GN imunosupresivní léčbou), v jiných případech je léčba úspěšná jen v omezené míře.

EPIDEMIOLOGIE NS
Incidence NS je v dětském věku 2–7 nových případů na 100 000 dětí a v dospělosti 3 nové případy na 100 000 dospělých.
Příčiny NS se významně liší v různých věkových kategoriích.
Kongenitální (vrozený) NS: definován jako NS v dětském věku do 3 měsíců. Hlavní příčinou jsou genetické syndromy, vyznačující se vrozenou/dědičnou poruchou epiteliální vrstvy glomerulární stěny.
V dalším období dětského věku převažují idiopatické (primární) GN v čele s minimálními změnami glomerulů (MCN) (odpovídající až za 80 % všech případů).
V dospělosti:
■ převažují sekundární GN – s velmi vysokým podílem diabetické nefropatie, sledované se značným odstupem dalšími příčinami – lupusovou nefritidou, amyloidózou ledvin aj. ■ dále idiopatické (primární) GN – především z podskupiny tzv. neproliferativních GN (membranózní GN – MGN, fokální a segmentální glomeruloskleróza FSGS a MCN)
Zatímco v časném dětském období je poněkud vyšším podíl pacientů mužského pohlaví na výskytu NS, v dospělosti se výskyt NS mezi oběma pohlavími významně neliší.
ETIOLOGIE A PATOGENEZE NS
Nefrotická proteinurie vzniká následkem poškození některé ze tří vrstev kapilární stěny glomerulu. Celkově tvoří tyto 3 vrstvy (endoteliální buňky, buňky glomerulární bazální membrány – GBM a buňky epiteliální) filtrační bariéru pro bílkoviny a za fyziologických okolností zabraňují jejich průniku z vaskulárního prostoru do moči. Narušení jedné či několika složek filtrační bariéry (provázeném ztrátou elektrostatické repulzní schopnosti vůči plazmatickým bílkovinám) zvyšuje propustnost bílkovin do moči.
Mechanismy poškození mohou mít imunitní i neimunitní povahu a mohou být provázené různě vyjádřenými morfologickými změnami stěny glomerulu . V některých případech se může např. jednat o následek zřetelných strukturálních změn postihujících střední vrstvu stěny kapilární kličky glomerulu – GBM ať vrozeného původu (změny u Alportova syndromu) či získaného původu (např. změny u MGN či u diabetické nefropatie). Nově se pozornost stále více obrací k výrazné úloze epiteliálních buněk (podocytů) při rozvoji NS. V některých případech dochází k narušení morfologické a funkční integrity podocytů primárně imunitními mechanismy, v jiných případech mohou být změny neimunitního původu (např. u genetických syndromů postihujících podocytární proteiny). Poškození epiteliálních buněk se histologicky projevuje splýváním výběžků podocytů, obvykle korelující s vývojem nefrotické proteinurie.
Další faktory při rozvoji nefrotické proteinurie: zvýšený intraglomerulární tlak usnadňující průnik makromolekul stěnou glomerulu (např. u nemocných se sníženou glomerulární filtrací – GF) či sklerotizující a fibrotizující změny v tubulointersticiu ledvin.
Selektivita proteinurie: při mírnějším poškození filtrační bariéry procházejí filtrem makromolekuly o nižší molekulové hmotnosti (albumin), při rozsáhlejší poškození filtrem procházejí kromě albuminu i látky o vyšší molekulové hmotnosti (např. imunoglobuliny). V prvním případě proteinurii (resp. albuminurii) označujeme jako selektivní, v druhém případě jako neselektivní. NS se selektivní proteinurií typicky nalézáme u MCN, zatímco neselektivní proteinurie nalézáme u většiny dalších GN.
Patofyziologické mechanismy při vývoji dalších základních projevů NS (hypalbuminemie, hyperlipidemie, otoky) a některých komplikací NS (tromboembolické, infekční): komplexnější charakter.
Při NS zvýšené riziko: akutního selhání ledvin (ASL) a u závažných forem NS také v delším časovém odstupu CHSL.
KLINICKÝ OBRAZ NS
Klinický obraz NS: založen na základních příznacích (proteinurie, hypoproteinemie, hyperlipidemie a otoky), z nichž klinicky nejzřetelnější je přítomnost periferních otoků a dalších projevů hyperhydratace.
KLINICKÝ OBRAZ NS DÁLE OVLIVŇUJÍ
Komplikací NS (tromboembolické příhody, infekční komplikace aj.). Tromboembolické příhody komplikují průběh NS zvláště u dospělých (přítomny u více než 1/10 všech pacientů s NS), a infekční komplikace byly před érou antibiotik hlavní příčinou úmrtí pacientů s NS.
Příznaky související se základním onemocněním ledvin (např. příznaky diabetu mellitu – DM při NS vzniklém v rámci diabetické nefropatie).
Pokud je u onemocnění ledvin výrazněji snižena GF, mohou být přítomny klinické projevy renální insuficience (anémie, sekundární hypertenze apod.).
ANAMNÉZA
Prvním příznakem NS u dětí bývají obvykle otoky obličeje provázené generalizovanými otoky celého těla. U dospělých se NS projevuje otoky lokalizovanými v závislosti na gravitaci.
Často lze získat údaje o významném váhovém přírůstku, ke kterému došlo v nedávném období.

V některých případech může být prvním projevem pěníta moč.

Ke zjištění NS může vést údaj o hluboké žilní trombóze dolních končetin, plicní embolii event. tromboembolické příhodě v jiné lokalizaci.

Některé anamnestické údaje mohou souviset se základní příčinou způsobující NS. Proto mohou být např. důležité informace o několik let trvající anamnéze DM (s možným vývojem diabetické nefropatie provázené NS) či informace o nedávno zahájené léčbě nesteroidními antiflogistiky – NSA (s možným vývojem NS při vývoji onemocnění ledvin typu MCN). Podobně údaje o onemocnění ledvin, které se vyskytlo u několika členů rodiny postiženého jedince, mohou vést k pátrání po dědičné nefropatii typu Alportova syndromu.

FYZIKÁLNÍ NÁLEZ

Dominujícím nálezem u NS bývají otoky, které se nejčastěji vytvářejí na dolních končetinách. V další fázi NS se retence tekutin může projevit celkovou anasarkou se sekvestrací tekutin v serózních dutinách (zvl. pleurální) a vznikem ascitu. Hyperhydratace bývá provázena zřetelným váhovým přírůstkem (až desítek kilogramů).

Další fyzikální nálezy: souvislost s komplikacemi NS a klinickými projevy základního onemocnění ledvin (např. nález diabetické retinopatie při NS naznačuje možnou souvislost NS s rozvojem klinickým komplikací DM včetně průvodní diabetické nefropatie).

Anémie či arteriální hypertenze mohou být projevem pokročilého stupně chronické renální insuficience.

LABORATORNÍ A POMOCNÁ VYŠETŘENÍ

Moč: výrazná proteinurie. Nález bílkoviny v moči lze semikvantitativně prokázat testními proužky a/či při chemickém vyšetření moči a vyšetření močového sedimentu. Nejpřesněji lze proteinurii posoudit stanovením ztrát bílkovin moči ze sběru za 24 hodin. Ztráty bílkovin mohou být ve velmi širokém rozmezí několika málo gramů, ale také až desítek gramů za 24 hodin. **Elektroforetické vyšetření moči:** odlišení selektivní glomerulární proteinurie, vyznačující se přítomností albuminu, transferinu a stop IgG, popř. IgA; od proteinurie glomerulární neselektivní vyznačující se vylučováním sérových proteinů s molekulovou hmotností vyšší než 70 000 kDa do moče.

Krev:

- **hypoproteinemie, hypalbuminemie** a případně deplece sérových koncentrací dalších typů bílkovin, jako např. imunoglobulinu G (zvláště u neselektivní proteinurie). Závažnost těchto změn může být rovněž velmi různá (v některých případech až extrémně vyjádřená, např. s hypalbuminemií pod 5 g/l) v závislosti na řadě faktorů – především na velikosti a trvání proteinurie a kompenzatorní proteosyntetické schopnosti jater.
- **hypercholesterolemie** (často přesahující hodnoty 10 mmol/l), se zvýšením LDL složky a nezřídka s vzestupem koncentrací sérových koncentrací triglyceridů.
- Klinicky zřetelná tendence ke vzniku tromboembolických příhod se v běžných koagulačních parametrech neprojevuje, lze však pozorovat zvýšené hladiny plazmatického fibrinogenu a snížené koncentrace některých antikoagulačních faktorů (např. antitrombinu III).

Další laboratorní vyšetření mohou přispět ke stanovení základního onemocnění ledvin a příčiny vedoucí ke vzniku NS. U některých onemocnění ledvin může být přítomna mikroskopická hematurie (FSGS, MGN). **GF bývá u značné části pacientů s NS v normálním rozmezí,** může být však v různé míře snižena. Antinukleární protilátky a další imunologické parametry mohou být pozitivní u lupusové nefritidy, hyperglykemie a porucha glycidového metabolismu bývají přítomny při diabetické nefropatii.

K přesnému stanovení příčiny ledvinného postižení je však nezbytné provést renální biopsii umožňující histologickou diagnózu nefropatie. Pouze u menšiny případů se nepovažuje za nezbytné získat histologickou diagnózu – zejména u dětí s NS se selektivní proteinurií dobře reagující na léčbu kortikosteroidy (kdy lze usuzovat s vysokou pravděpodobností na diagnózu MCN) a dále u pacientů s předpokládanou diagnózou diabetické nefropatie.

Zobrazovací metody jsou důležitým prostředkem k posouzení projevů hyperhydratace (průkaz výpotku v pleurální dutině či přítomnosti ascitu rentgenovým či ultrazvukovým vyšetřením) **a k průkazu tromboembolických příhod.**

DIAGNÓZA A DIFERENCIÁLNÍ DIAGNOSTIKA

Prokázat diagnózu rozvinutého NS za pomoci klinických a laboratorních metod je relativně snadné, pokud na tuto diagnózu pomyšlíme. **V diferenciálně diagnostice NS** je třeba **především vyloučit jiné stavy spojené s otoky** – zvláště chronické srdeční selhání, jaterní cirhózu spojenou s ascitem a event. hyperhydrataci jiného původu. Ve všech těchto případech chybějí některé obligatorní součásti NS a naopak mohou být přítomny známky postižení jiných orgánů než ledvin. **Diferenciální diagnostika příčin NS je poměrně široká** a usuzovat na konkrétní onemocnění ledvin bez histologického vyšetření tkáně ledvin lze pouze s omezenou mírou pravděpodobnosti.

LÉČBA

Léčbu NS lze rozdělit na léčbu symptomatickou a kauzální.

Symptomatická léčba: je zaměřena na potlačení hlavních příznaků a komplikací NS – tedy obvykle v první řadě na odstranění otoků a nadbytku tekutin a snížení rizika tromboembolických příhod a infekčních komplikací.

V léčbě otoků a hyperhydratace: použijte restrikce sodíku v dietě a omezení tekutin, diuretika. Obvykle je dáována přednost diuretikům kličkovým (např. furosemid) podávaných v perorální či infuzní podobě. V některých případech se osvědčuje kombinace diuretik s různým mechanismem účinku (tzv. sekvenční diuretická léčba) – např. podání osmotického diuretika typu manitol s kličkovým diuretikem a tiazidovým diuretikem. Pro dosažení úspěchu této konzervativní léčby je nutná pečlivá monitorace pacienta s kontinuálním sledováním základních vitálních funkcí, hydratace, změn hmotnosti a vybraných laboratorních ukazatelů. U pacientů nereagujících na diuretickou léčbu je třeba nadbytečnou tekutinu odstranit přístrojovou ultrafiltrací.

Důležitá je **prevence tromboembolických komplikací NS** a to především u plně rozvinutých a závažných stavů. Mezi preventivní opatření patří včasná mobilizace, léčba a prevence infekcí, prevence dehydratace a antiagregační léčba (kyselina acetylsalicylová v dávce 75–100 mg). U pacientů po proběhlé trombotické příhodě je po dobu trvání NS doporučena dlouhodobá antikoagulační léčba.

V prevenci infekčních komplikací je na místě omezit na nezbytnou míru centrální i periferní žilní katetry, aktivně pátrat po možných projevech infekce, monitorovat a případně suplementovat hladiny sérových imunoglobulinů.

Léčba hypercholesterolemie není nezbytně nutná v případech krátkodobě probíhajícího NS, avšak je doporučena u déle trvajících případů NS (obvykle statiny).

Hypoproteinemie, která je vždy u NS přítomna, může být v řadě případů provázena významnou malnutricí a je často demaskovaná až po vymizení otoků a projevů hyperhydratace. U nemocných s NS a normální GF bývá doporučena dieta s normálním či jen lehce zvýšeným přívodem bílkovin, neboť bylo prokázáno, že výraznější příjem bílkovin vede k další akcentaci proteinurie.

Součástí léčby NS je rovněž **kontrola arteriálního krevního tlaku** s cílovými hodnotami nižšími než u běžné populace (< 125/75 mm Hg).

Kauzální léčbu NS představují takové léčebné postupy, kterými lze odstranit ústřední abnormalitu NS – tedy proteinurii – a tím dosáhnout úpravy dalších klinických projevů a komplikací NS.

Prakticky u všech nemocných s NS jsou pro svůj významný antiproteinurický účinek indikovány léky ze skupiny **inhibitorů angiotenzin konvertujícího enzymu (ACEI) a/či blokátorů receptorů pro angiotenzin II (sartanů)**. Touto léčebnou taktikou lze dosáhnout částečné či úplné redukce proteinurie a/či remise NS, zvláště pokud se jedná o méně vyjádřené formy NS.

U řady primárních i sekundárních GN bývá pro zvládnutí NS třeba použít **imunosupresivní léčbu** (např. kortikosteroidy, cyklofosamid, azathioprin, cyklosporin a další látky). Volba optimální léčebné taktiky vyžaduje provedení renální biopsie a stanovení histologické diagnózy, neboť jednotlivé léčebné postupy se mohou významně lišit v závislosti na různých typech základního onemocnění ledvin. To se týká jak volby imunosupresivní látky, formy jejího podání, délky léčby a dalších součástí léčby. Pouze v menším počtu případů bývá léčba zahájena bez znalosti histologické diagnózy (např. při podezření na MCN u dětí je obvykle zahájena léčba kortikosteroidy). U některých jedinců a některých diagnóz lze podáním jednorázové léčebné kúry dosáhnout rychlé, úplné a trvalé remise, u jiných však může být účinek pouze částečný, případně žádný. Při použití imunosupresivní léčby je třeba obecně počítat s výskytem vedlejších účinků léčby, které mohou být nezřídka velmi závažné.

V mezních případech, při závažném a dlouhodobém průběhu NS, refrakterním na léčbu (např. u amyloidózy ledvin), může být život zachraňujícím léčebným opatřením **trvalé vyřazení funkce ledvin** (medikamentózně, chirurgicky či jejich embolizací) a jejich nahrazení dialyzační léčbou.

ODBORNÁ A DISPENZÁRNÍ PÉČE

Diagnóza NS bývá stanovena praktickými lékaři, internisty či jinými specialisty. **Diferenciální diagnostika příčin NS, zahájení léčby a dispenzární péče** (přechodná či dlouhodobá) patří do rukou nefrologa. V úvodní fázi diagnostiky a léčby NS bývá nezbytné pacienta hospitalizovat, zatímco v dalším období je obvykle možné pacienta léčit a sledovat ambulantně.

PROGNÓZA NS

Prognóza je úzce vázána na závažnost a trvání NS, základní příčinu NS a účinnost léčby. U rozvinutých forem NS stoupá **morbidity a mortalita** pacientů spojená s bezprostředními klinickými projevy NS, komplikacemi NS i komplikacemi souvisejícími s léčbou. U NS také významně stoupá **riziko vývoje ASL i CHSL**.

PREVENCE NS

Primární prevence NS je možná pouze v omezené míře a týká se především sekundárních typů GN. Tak např. předejít vzniku sekundární amyloidózy s NS lze léčbou zánětlivého onemocnění, předejít vzniku diabetické nefropatie s NS lze dobrou metabolickou kontrolou DM, léčbou průvodní hypertenze a užitím ACEI či sartanů apod.

Literatura

1. Tesář V. Nefrotický syndrom – patogeneze, diagnostika, komplikace, léčba. Med. Pro Praxi, 2008, 5(2): 62–64.
2. Floege J, Feehally J. Introduction to glomerular disease. In: Floege J, Feehally J, Johnson RJ. Comprehensive Clinical Nephrology. ed. Mosby, 2007: 193–207.
3. Gbadegesin R, Smoyer WE. Nephrotic syndrome. In: Geary DF, Schaefer F. Comprehensive Pediatric Nephrology. ed. Mosby, 2008: 205–218.
4. Kodner C. Nephrotic syndrome in adults: diagnosis and management. Am Fam Physician. 2009; 80(10): 1129–1134. Review.
5. de Seigneux S, Martin PY. Management of patients with nephrotic syndrome. Swiss Med Wkly. 2009; 139(29–30): 416–422. Review.

prof. MUDr. Miroslav Merta, CSc.
Ústav biologie a lékařské genetiky
Klinika nefrologie 1. LF UK a VFN
U Nemocnice 2, 128 08 Praha 2
merta@cesnet.cz

