

Seminář k atestačním otázkám pro mladé internisty

16.10. 2019 Praha

Nefrologie v kostce

Jiří Orság

Osnova

- Proteinurie a hematurie
- Chronické onemocnění ledvin
- Akutní poškození ledvin
- Glomerulopatie
- Ledviny a hypertenze
- Poznámky pro praxi

PROTEINURIE

- Vylučování bílkovin močí **> 0,15 g/24 h.**
- **malá** (0,15 – 1,5 g/24h)
- **střední** (1,5 – 3,5 g/24 h)
- **velká /nefrotická/** (> 3,5 g/24 h)
- **Nevyšetřovat:**
 - v akutním horečnatém stavu (není-li předpokládáno akutní onemocnění ledvin)
 - krátce po zvýšené fyzické námaze
 - při menses
 - při infekci vývodných močových cest

Metody stanovení proteinurie

➤ SEMIKVANTITATIVNÍ:

- testovací proužky („dipstick“)

**Pozitivní nález - vždy ověření
kvantitativním stanovením**

➤ KVANTITATIVNÍ:

- albumin a albumin-kreatininový kvocient (ACR) v moči
- celkový protein a protein-kreatininový kvocient (PCR) v moči
- sběr moči za 24 hod
- stanovení **indikátorových bílkovin** v moči, **elektroforéza bílkovin** v moči

**nelze u sérové
kreatininémie
> 250 µmol/l**

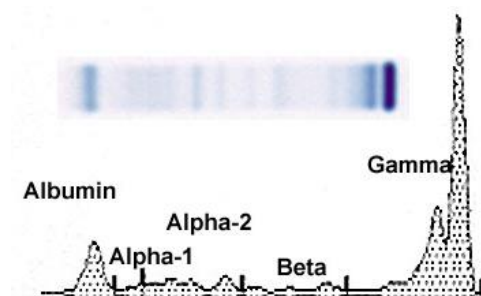
Kategorie	ACR (mg/mmol)	ACR (mg/g)	AER (mg/den)	PCR (mg/mmol)	PCR (mg/g)	PER (mg/den)	Testovací proužek
A1 normální až mírně zvýšená	< 3	< 30	< 30	< 15	< 150	< 150	negativní až stopa
A2 středně zvýšená	3–30	30–300	30–300	15–50	150–500	150–500	stopa až +
A3 závažná	> 30	> 300	> 300	> 50	> 500	> 500	> +

ACR, poměr albumin/kreatinin v moči; AER, albuminurie/24 hodin; PER, proteinurie/24 hodin

Tonelli M et al. Lancet 2012; 380: 807-14.

Stanovení jednotlivých proteinů v moči

- Rozlišení glomerulární (selektivní, neselektivní), tubulární a smíšené proteinurie
- Elektroforéza + ev. monoklonální protilátky proti jednotlivým proteinům
- **albumin, IgG** – glomerulární poškození
- **α_1 -mikroglobulin** – ukazatel tubulointersticiálního poškození
- **α_2 -makroglobulin** – postrenální ukazatel, hodnocení HU
- **Index IgG/albumin** - selektivita glomerulární PU
 - $\leq 0,03$ = selektivní PU, $> 0,04$ neselektivní PU
 - použití v dg. minimal change nefrits
- **Proteinový gap**
 - ukazatel prerenální proteinurie (VLŘ, myoglobin...)
 - albumin + IgG + α_1 -mikroglobulin $< 60\%$



Etiologie proteinurie

FUNKČNÍ

- při těžší práci nebo cvičení, při emočním stresu
- **ORTOSTATICKÁ**

PRERENÁLNÍ

- VLŘ, myoglobin, hemoglobin, lyzozym, β 2-mikroglobulin

GLOMERULÁRNÍ

- selektivní
- neselektivní

TUBULÁRNÍ

- TI nefropatie, toxiny, ischemie, metabolické vlivy, Fanconiho sy

POSTRENÁLNÍ

- sekrece bílkoviny do vývodných močových cest (krvácení, zánět)

ARTEFICIÁLNÍ

- cizorodá bílkovina přidaná do moči záměrně

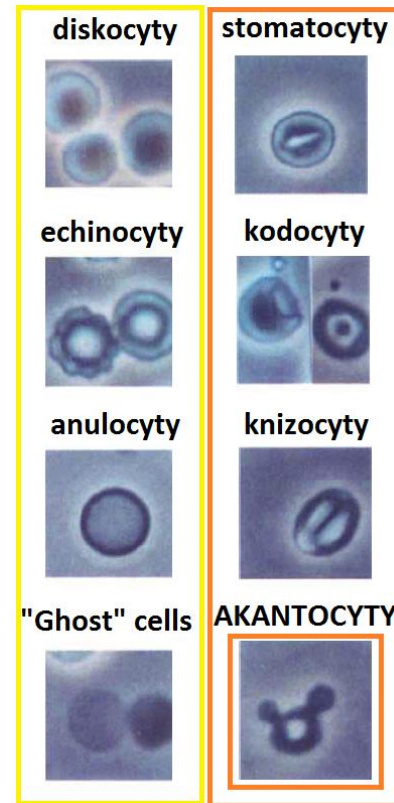
HEMATURIE

- přítomnost erytrocytů v moči nad fyziologickou mez ve 2 ze 3 vzorků moči pro močový sediment
- **> 3-5 ery/zorné pole ~ 5-10 ery / μ l**
- makroskopická x mikroskopická
- intermitentní x trvalá
- symptomatická x asymptomatická
- glomerulární x neglomerulární



Vyšetření erytrocytů ve fázovém kontrastu světelného mikroskopu

- Subjektivní hodnocení,
↓mezilaboratorní srovnatelnost, velká „šedá zóna“
- Kvalita moči ! → zpracování ideálně do 15 min. po mikci
- Senzitivita 53-71%, specificita 50-98%
- **Glomerulární HU** → $\geq 80\%$ dysmorfních ery a/nebo $\geq 5\%$ akantocytů
+ ev. erytrocytární válce
- **Neglomerulární HU** → $\geq 80\%$ eumorfních ery



Hematurie dle „indikátorových proteinů“

➤ ALBUMINOVÝ INDEX (AI)*

- Poměr koncentrace albuminu v moči k celkové proteinurii
- **AI $\geq$ 0,59 $\rightarrow$ glomerulární hematurie, AI $<$ 0,40 $\rightarrow$ neglomerulární hematurie**
- Senzitivita 71-97%, specificita 71-100%

➤ INDEX dle albuminu, IgG, α_1 -mikroglobulinu, α_2 -makroglobulinu **

- Senzitivita 93-97%, specificita 80-85% (glomerulární HU)
- Limitace: U-albumin $\geq$ 100 mg/l

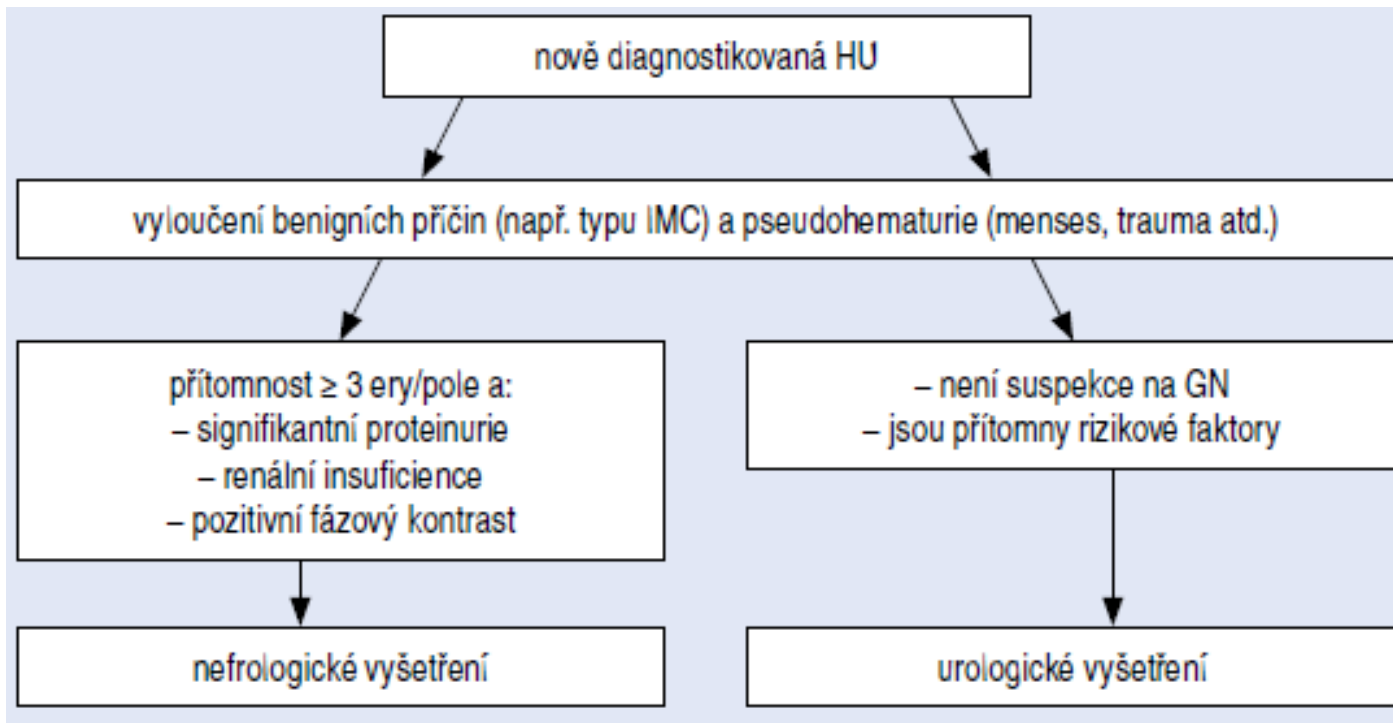
Typ HU	A2M/A	a1m/A	IgG/A
postrenální	$> 0,02$	$< 0,1$	$> 0,2$
renální			
- glomerulární	$< 0,02$	$< 0,1$	$< 0,2$
- tubulointersticiální	$< 0,02$	$> 0,1$	$> 0,2$
smíšená	kombinace		

* Ohisa N et al. Clin Exp Nephrol. 2007, 11(1): 61-65.

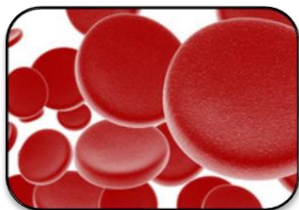
** Guder WG et al. Clin Biochem 1993, 26(4):277-282.

A2M = α_2 -makroglobulin; a1m = α_1 -mikroglobulin; IgG = imunoglobuliny G; A = albumin

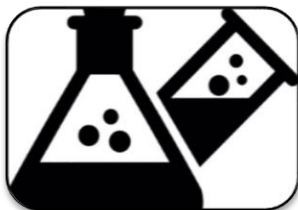
Vyšetřovací algoritmus hematurie



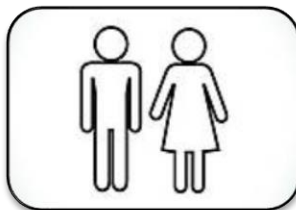
Hematurie - rizikové faktory pro přítomnost klinicky významné choroby



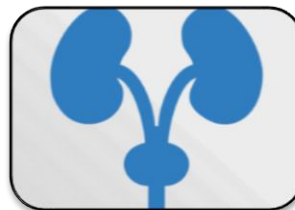
**Makroskopická
hematurie**



**Expozice
chemikáliím**



Věk >40 let



**Urologické
onemocnění**



**Komplikovaná
uroinfekce**



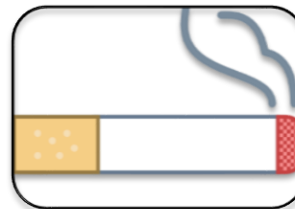
Močové obtíže



Abúzus NSA



**Radiace v
pánevní oblasti**



Kouření

CHRONICKÉ ONEMOCNĚNÍ LEDVIN

Abnormality ledvinné struktury nebo funkce přítomné *po více než tři měsíce* a ovlivňující zdraví.

Markery poškození ledvin (jeden nebo více)	■ Albuminurie (AER > 30 mg/24 h, ACR > 30 mg/g (> 3 mg/mmol)) ■ Abnormality močového sedimentu ■ Elektrolytové a další abnormality v důsledku tubulárního poškození ■ Histologické abnormality ■ Strukturální abnormality dle zobrazovacích metod ■ Transplantace ledviny
Snížená GF	GF < 60 ml/min/1,73 m ² (kategorie GF G3a–G5)

ACR – poměr exkrece albuminu/kreatininu; AER – exkrece albuminu

Určení funkce ledvin výpočtem glomerulární filtrace (GF)

- **GF vyjadřuje filtrační funkci ledvin.**
- Měření renální clearance určité dané látky s konstantní koncentrací.
- **Renální clearance určité látky**
objem plazmy očištěný ledvinami od této látky za jednotku času

Rovnice MDRD (1999)

- empirická, z dat multicentrické studie zabývající se vlivem diety na ledvinná onemocnění (Modification of Diet in Renal Disease).
- bez validace pro zdravou populaci, různý věk, pohlaví, hmotnost, rasu.

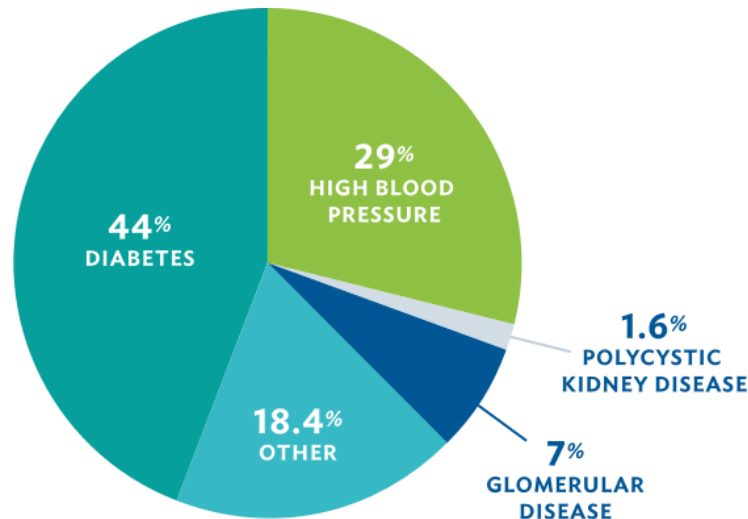
Rovnice CKD-EPI (2009)

- 4 proměnné (standardizovaný sérový kreatinin, věk, pohlaví, rasa)
- přesnější než MDRD (zejména CKD 1.-2. st) x výsledky z limitovaného počtu starších pacientů, ras a etnických menšin.

1. Metody přímého měření GF se sběrem moče clearance inulinu renální clearance endogenního kreatininu
2. Metody přímého měření GF bez sběru moče koncentrace kreatininu v séru koncentrace cystatinu C v séru radionuklidové metody
3. Metody výpočtového odhadu GF Na podkladě stanovení sérového kreatininu odhad clearance kreatininu (C _{kr}) podle Cockrofta a Gaulta odhad GF pomocí MDRD vzorců odhad GF pomocí CKD-EPI Na podkladě stanovení sérového cystatinu C GF – glomerulární filtrace, C _{kr} – clearance kreatininu

Příčiny chronického selhání ledvin

- Diabetické onemocnění ledvin
- Ischemická nefropatie (hypertenzní)
- Glomerulární onemocnění
- Polycystická degenerace ledvin
- Intersticiální nefritidy



Chronické onemocnění ledvin – klasifikace (KDIGO 2013)

založena na:
příčině onemocnění , GF , albuminurii

				Hodnota přetrvávající albuminurie Popis a rozsah		
				A1	A2	A3
				normální až mírně zvýšená	středně vysoká	velmi vysoká
				<30 mg/g <3 mg/mmol	30-300 mg/g 3-30 mg/mmol	>300 mg/g >30 mg/mmol
Hodnota GFR (ml/s/1,73 m ²) Popis a rozsah	G1	normální nebo vysoká	≥1,5	nízké (při absenci jiných příznaků onemocnění ledvin)	středně vysoké	vysoké
	G2	mírně snížená	1,0-1,5	nízké (při absenci jiných příznaků onemocnění ledvin)	středně vysoké	vysoké
	G3a	mírně až středně snížená	0,75-1,0	středně vysoké	vysoké	velmi vysoké
	G3b	středně až velmi snížená	0,5-0,75	vysoké	velmi vysoké	velmi vysoké
	G4	velmi snížená	0,25-0,5	velmi vysoké	velmi vysoké	velmi vysoké
	G5	selhání ledvin	<0,25	velmi vysoké	velmi vysoké	velmi vysoké

KDIGO 2013 Kidney Int Supplement 2013; 3, 19-62.

Konzervativní terapie CKD

*Viklický O. a kol.:
Doporučení postupy a algoritmy
v nefrologii, Grada 2010*

1.	trvalá a důsledná léčba vlastního onemocnění ledvin (pokud je možná) – zpomalení progresu nemoci	
2.	důsledná úprava krevního tlaku (nefroprotektivní i kardioprotektivní význam), cílové hodnoty orientačně 130/80 mm Hg	
3.	podávání inhibitorů ACE a ARB není kontraindikováno a má své opodstatnění i při pokročilých stadiích, vyžaduje však klinickou zkušenost i pečlivé monitorování	
4.	další nefroprotektivní opatření	u diabetiků – důsledná kompenzace diabetu
		prevence renální hypoperfuze – optimální hydratace
		nízkobílkovinná dieta (principy dietoterapie viz níže)
5.	úprava metabolických abnormalit spojených s progredujícím zánikem funkce ledvin	acidobazická rovnováha
		dyslipidemie
		vyrovnaná hydratace (bilance vody)
		prevence hyperfosfatemie a hypokalcemie
		prevence a úprava klinických komplikací
6.	úprava anemie	zásoby Fe, ESA
7.	úprava sekundární hyperparatyreózy (cave deficit vitamínu D)	
8.	dietoterapie	omezení bílkovin v dietě v indikovaných případech
		vyrovnaný nutriční stav – zábrana malnutrice
9.	další opatření (bilance sodíku a vody; omezení přívodu fosforu aj.).	
10.	vyvarování se nefrotoxických léků	NSA
		aminoglykozidy
		úprava dávek a intervalů léků vylučovaných ledvinami
		kontraindikace některých léků (biquanidy)
11.	individualizovaná a v čase uzpůsobená kombinace výše uvedených principů	

Indikace k chronické hemodialýze

Terminální selhání ledvin

- **přístup empirický**
 - ***klinický stav pacienta*** : symptomy uremie, nemožnost kontrolovat TK, hydrataci, hubnutí
 - ***laboratorní ukazatele***: s- urea > 30 mmol/l, s-P > 2,26 mmol/l, s-ca x P > 4,4,(nelze-li konzervativně), pH < 7,2
 - ***na základě GF***:
 - GF < 0,25 ml/s + klinické symptomy
 - GF < 0,10 ml/s i bez klinických symptomů
- **přístup „exaktní“**
 - $Kt/V < 2,0$
 - spontánní příjem bílkovin < 0,8 g/kg/den

Indikace k akutní dialýze

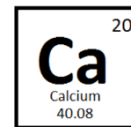
- **Akutní selhání ledvin**

- hyperkalemie
- progresivní nárůst dusíkatých látek
- nekorigovatelná metabolická acidóza
- anurie a hyperhydratace



- **Některé stavy přítomné i při normální funkci ledvin**

- hyperkalcemie (HPT, MM)
- hypeurikemie (chemoterapie)
- hypotermie, nekorigovatelná alkalóza



- **Otravy dialyzovatelnými jedy**

- **Podezření na intoxikaci exogenními jedy při alteraci 1 nebo více vitálních funkcí (v kombinaci s HP)**



AKUTNÍ SELHÁNÍ LEDVIN

- Náhlý, často reverzibilní pokles vylučovací a metabolické funkce ledvin, který je ve své těžší formě spojen s výrazným poklesem diurézy (oligoanurická forma ASL)
- **Oligurie** = diuréza < 300 ml/den
- **Anurie** = diuréza < 100 ml/den
- **“Acute kidney injury”** (AKI), t. j. akutní poškození ledvin:
- Alespoň jedno z následujících
 - nárůst sérového **kreatininu o ≥ 0.3 mg/dl ($26.5 \mu\text{mol/l}$) za 48 hod**
 - nárůst sérového **kreatininu na $\geq 1,5$ násobek vstupní hodnoty**
 - **výdej moči < 0,5 ml/kg/hod** po dobu **nejméně 6 hod.**



Stádia akutního renálního poškození

Urine output (common to all)	KDIGO stage ^{198,199} Serum creatinine		AKIN stage Serum creatinine		RIFLE class Serum creatinine or GFR	
<0.5 mL/kg/h for 6 h	Stage 1	Increase of 1.5–1.9 times baseline or $\geq 27 \mu\text{mol/L}$ ($\geq 0.3 \text{ mg/dL}$) increase	Stage 1	Increase to >150–200% (1.5–2-fold) from baseline or $\geq 27 \mu\text{mol/L}$ ($\geq 0.3 \text{ mg/dL}$) increase	Risk	Increase in serum creatinine $\times 1.5$ or GFR decrease >25%
<0.5 mL/kg/h for 12 h	Stage 2	Increase of 2–2.9 times baseline	Stage 2	Increase to >200–300% (>2–3-fold) from baseline	Injury	Increase in serum creatinine $\times 2$ or GFR decreased >50%
<0.3 mL/kg/h for 24 h or anuria for 12h	Stage 3	Increase of >3 times baseline or increase in serum creatinine to $\geq 354 \mu\text{mol/L}$ ($\geq 4 \text{ mg/dL}$) or initiation of RRT	Stage 3	Increase to >300% (>3-fold) from baseline or $\geq 354 \mu\text{mol/L}$ ($\geq 4 \text{ mg/dL}$) with an acute increase of $> 44 \mu\text{mol/L}$ ($> 0.5 \text{ mg/dL}$) or initiation of RRT	Failure	Increase in serum creatinine $\times 3$ or serum creatinine $\geq 354 \mu\text{mol/L}$ ($> 4 \text{ mg/dL}$) with an acute rise $\geq 44 \mu\text{mol/L}$ ($> 0.5 \text{ mg/dL}$) or GFR decreased >75%
					ESRD	ESRD >3 months

Příčiny AKI

Prerenální 50-70%

- **hypoperfuze ledvin**
- ***hypovolémie***
zvracení
průjem
diuretika
krvácení
- ***hypotenze***
šok
antihypertenziva
- ***snížený efektivní cirkulující objem***
ascites
sepsy
srdeční selhání
- ***nitrobřišní hypertenze***

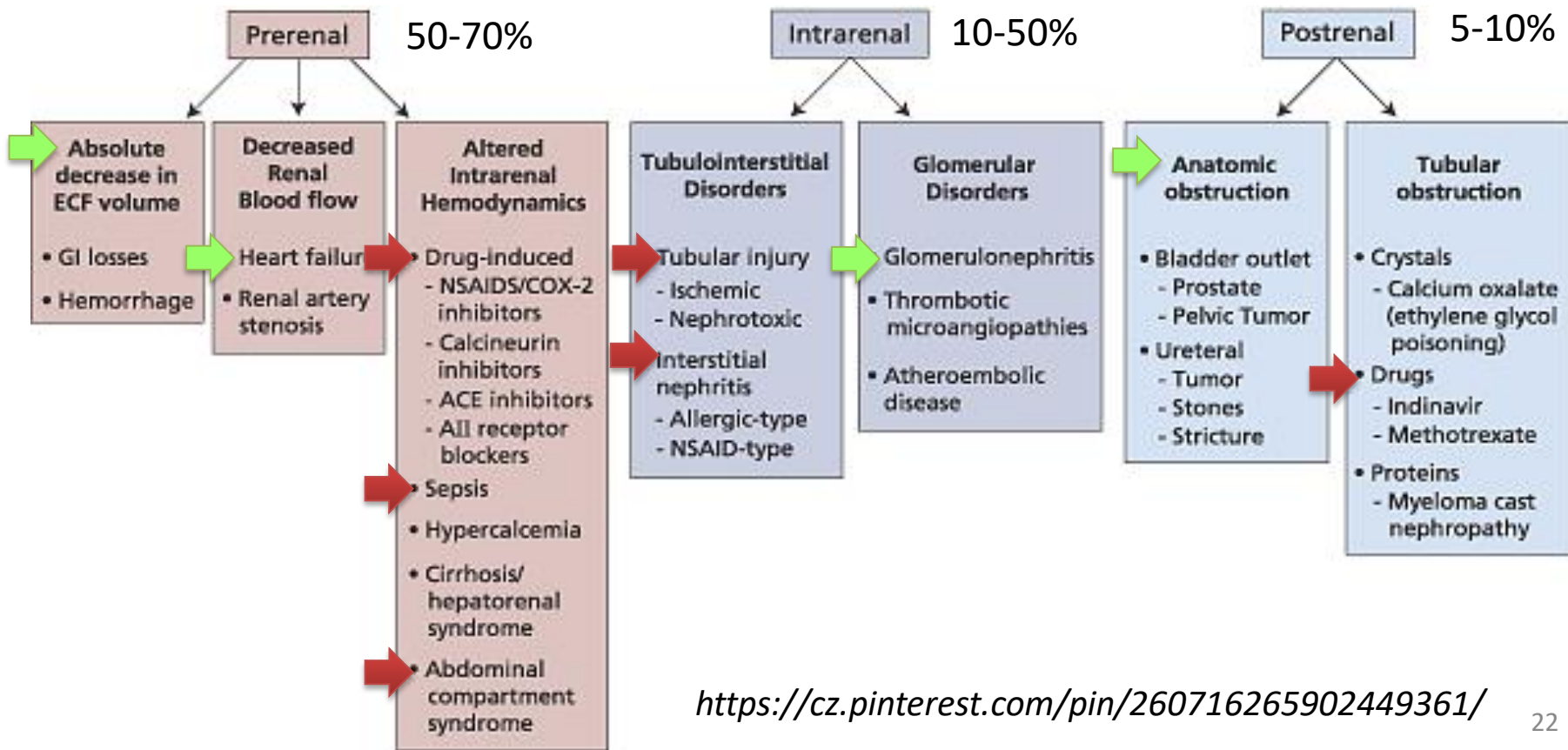
Renální 10-50%

- **přímé poškození ledvinného parenchymu**
- široká skupina nemocí postihujících glomeruly, tubuly, intersticiu, cévy

Postrenální 5-10%

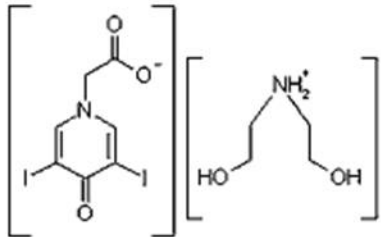
- **porucha odtoku moči z ledvin**
- ***obstrukce vnitřní***
- ***intraluminární*** – kámen, krevní sraženina, nekróza papily
- ***intramurální*** – striktura ureteru, hypertrofie prostaty, radiační fibróza
- ***obstrukce vnější***
malignita v pánvi
retroperitoneální fibróza

Příčiny AKI ještě jednou – komunitní x nozokomiální



Contrast induced nephropathy (CIN)

- Iatrogenic kidney damage resulting from the administration of contrast media.
- First description
1954
(Diodrast administration)



Acta Medica Scandinavica. Vol. CL, fasc. IV, 1954.

From the Kobenhavn's Amtssygehus in Gentofte, Hellerup, Med. Dept. F
(Chief: F. Wulff, M. D.) and the Laboratory for clinical pathology
(Chief: G. C. Brun, M. D.), Denmark.

Acute Anuria Following Intravenous Pyelography in a Patient with Myelomatosis.

By

ERIK D. BARTELS, G. C. BRUN, A. GAMMELTOFT and POUL A. GJØRUP.

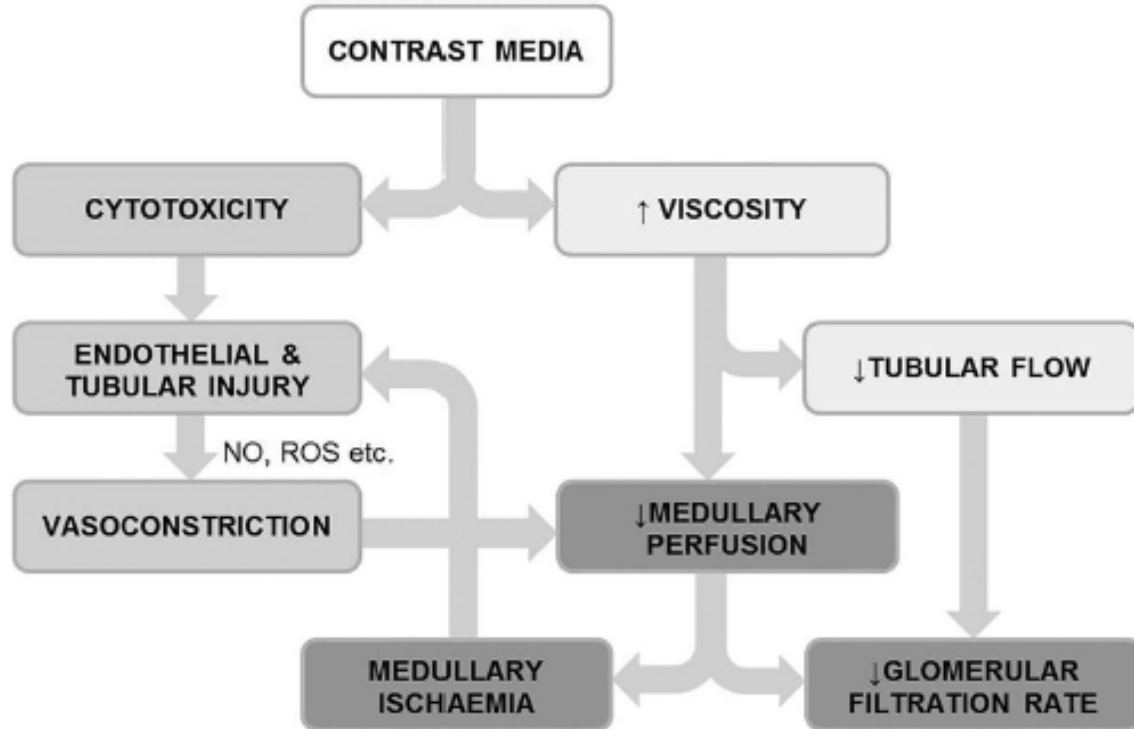
(Submitted for publication June 9, 1954.)

Definiton of CNI

- Impairment of renal function—measured as either a **25% increase in serum creatinine (SCr)** from baseline **or a 0.5 mg/dL (44 μmol/L) increase in absolute SCr value**—within 48-72 hours of intravenous contrast administration, in the absence of an alternative explanation.

Definition	Author
Increase of ≥ 0.5 mg/dL (44 μmol/L) or $\geq 25\%$ in serum creatinine at 48 h	Mehran et al. ¹²
Increase of > 0.5 mg/dL (44 μmol/L) or $> 25\%$ in serum creatinine within 72 h	European Society of Urogenital Radiology ¹³
Increase of ≥ 0.3 mg/dL (27 μmol/L) or $\geq 50\%$ in serum creatinine with oliguria (< 0.5 mL/kg/h for > 6 h)	Acute Kidney Injury Network ¹⁴
Increase of $> 50\%$ in serum creatinine or decrease of $> 25\%$ in glomerular filtration rate with oliguria (< 0.5 mL/kg/h for > 6 h)	RIFLE (Risk, Injury, Failure, Loss of Kidney Function and End-Stage Kidney Disease) Classification ¹⁵
Increase of $> 100\%$ in serum creatinine with oliguria (< 0.5 mL/kg/h for > 12 h)	Kidney Disease Improving Global Outcomes ¹⁶
Increase of > 0.5 mg/dL (44 μmol/L) or $> 25\%$ in serum creatinine at 72 h	Canadian Association of Radiologists ¹⁷

Pathophysiology of CNI



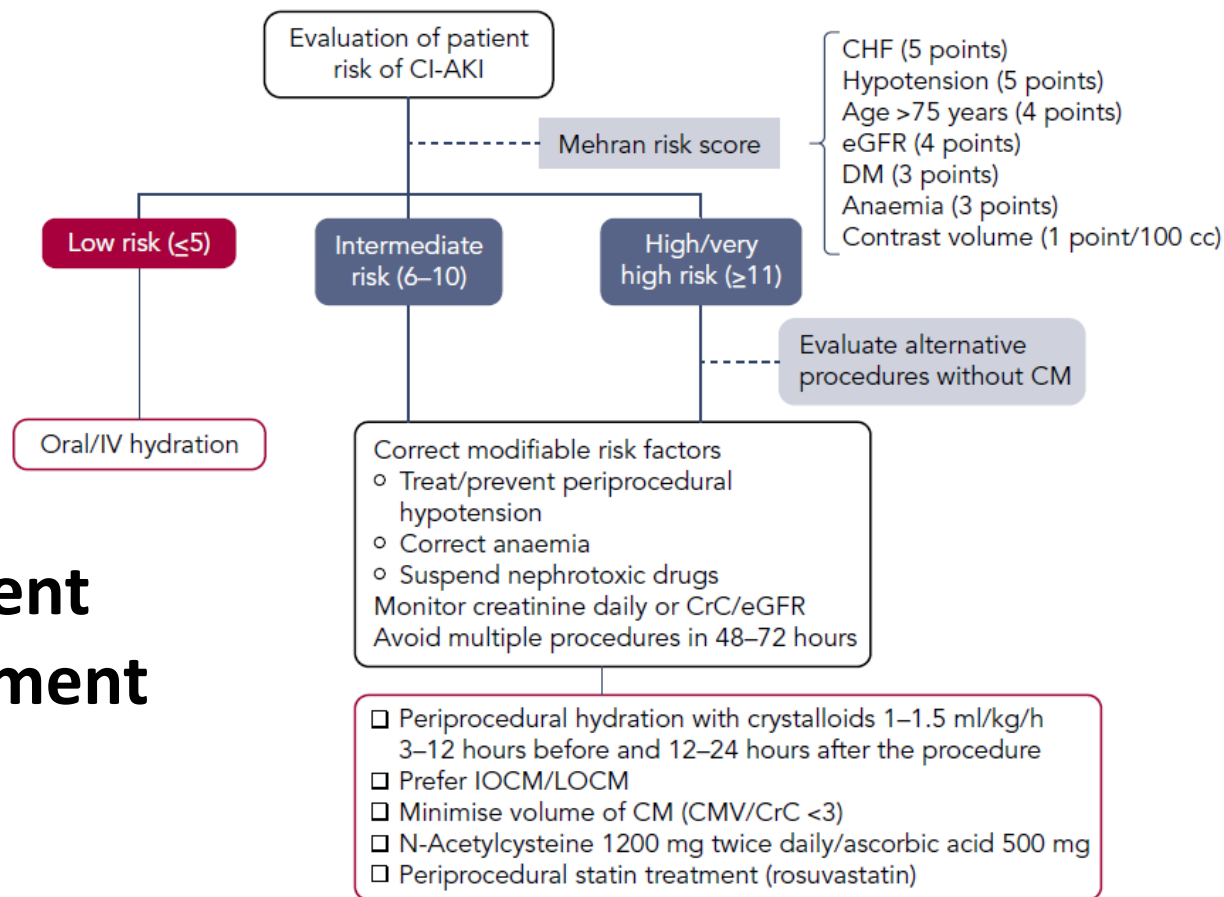
Risk factors for CIN

Modifiable risk factors	Nonmodifiable risk factors
Dehydration ^{2,3,7,9,10,12-14}	Preexisting renal impairment Glomerular filtration rate < 60 mL/min per 1.73 m ² in nondiabetic patients ^{2,4,7,9,10,13,22} Glomerular filtration rate < 90 mL/min per 1.73 m ² in diabetic patients ^{23,24}
Increased risk with hyperosmolar media, decreased risk associated with low or iso-osmolar media ^{1,3,22,24-26}	Diabetes ^{4,7,9,10,12-14,22,24}
Administration of >100 mL of contrast medium ^{12,24,25}	Ventricular dysfunction: ejection fraction < 40% ^{2,4,9,10,14,22}
Recent administration of contrast media ¹⁹	Hypercholesterolemia ^{25,27}
Hypotension ^{2,4,7,10,12}	Age >75 years ^{4,9,10,13}
Concomitant use of nephrotoxic agents ^{2,4,9,10,12-14}	
Anemia ^{2,9}	
Shock ¹⁰	
Sepsis ⁷	
Use of intra-aortic balloon pump ¹⁰	

CIN prophylaxis and management

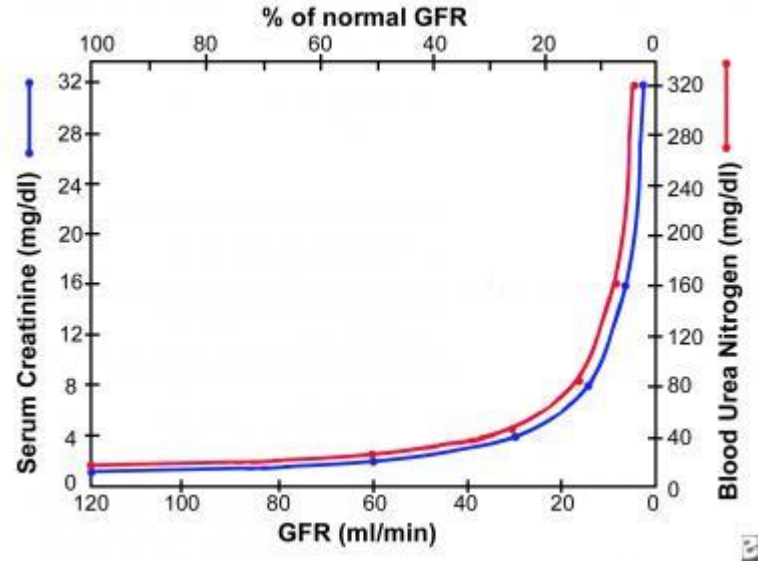
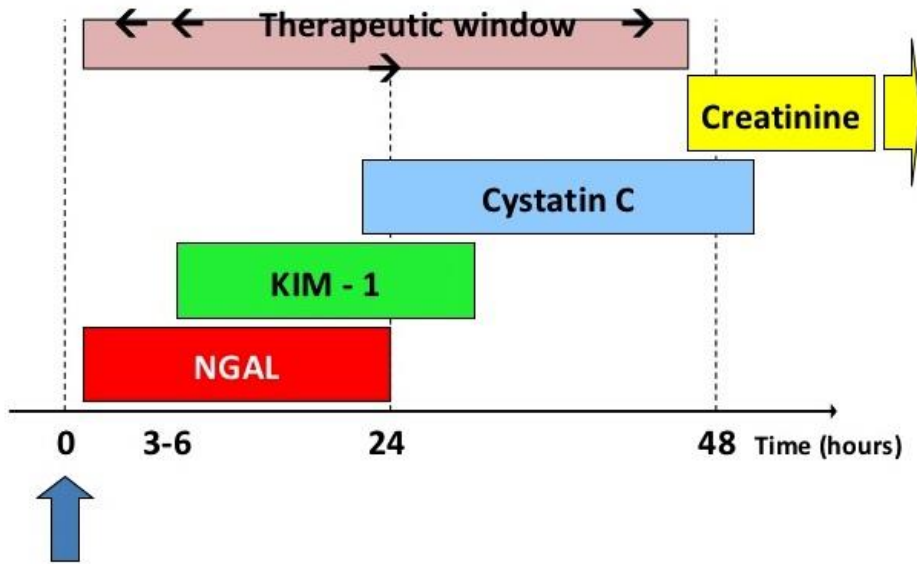
- **Stop** all non-essential **nephrotoxic medications** for 24h prior to and for 48 h following the CM procedure
- **Discontinue metformin** for 48 h prior to CM exposure and restart once a 48 h SCr measurement excludes CIN.
- Using of **either IOCM or LOCM**
- Adequate **hydration** prior to CM exposure
- Other pharmacotherapy (bicarbonate, statin...)
- ***S-Cr levels measurement between 48 and 72 h following CM exposure***

Patient risk assessment and management for CIN



CHF = Congestive heart failure; CI-AKI = contrast-induced acute kidney injury; CM = contrast media; CMV = contrast media volume; CrC = creatinine clearances; DM = diabetes mellitus; eGFR = estimated glomerular filtration rate; IOCM = iso-osmotic contrast media; IV = intravenous; LOCM = low-osmotic contrast media.

Laboratorní ukazatele AKI



McIlroy DR, Wagener G, Lee HT. *Anesthesiology* 2010; **112**: 998-1004

<http://emedicine.medscape.com/article/238545-overview>

Cystatin C

VÝHODY	NEVÝHODY/PROBLÉMY
Časnější detekce glomerul. poškození	Vysoká cena (cca. 100-200 Kč)
Bez rozdílu mezi pohlavími	Ztráta validity při $GF < 0,3$ ml/s
Bez nutnosti sběru moče	Sporné údaje u velmi malých dětí
Bez analytických interferencí	Sporný u tyreopatií, diabetu, obezity, hepatopatie, terapie glukokortikoidy, akutního ledvinného poškození

POUŽITÍ:

- „Creatinine blind“ zóna glomerulární filtrace.
- Svalový katabolismus.
- Vysokoproteinová dieta, muskulatorní typy pacientů.
- Hyperbilirubinémie.

KDIGO Consensus Guideline for AKI



High Risk	AKI Stage		
	Stage 1	Stage 2	Stage 3
Discontinue all nephrotoxic agents when possible			
Ensure volume status and perfusion pressure			
Consider functional hemodynamic monitoring			
Monitor serum creatinine and urine output			
Avoid hyperglycemia			
Consider alternatives to radiocontrast procedures			
	Non-invasive diagnostic workup		
	Consider invasive diagnostic workup		
		Check for changes in drug dosing	
		Consider renal replacement therapy	
		Consider ICU admission	
			Avoid subclavian catheters if possible

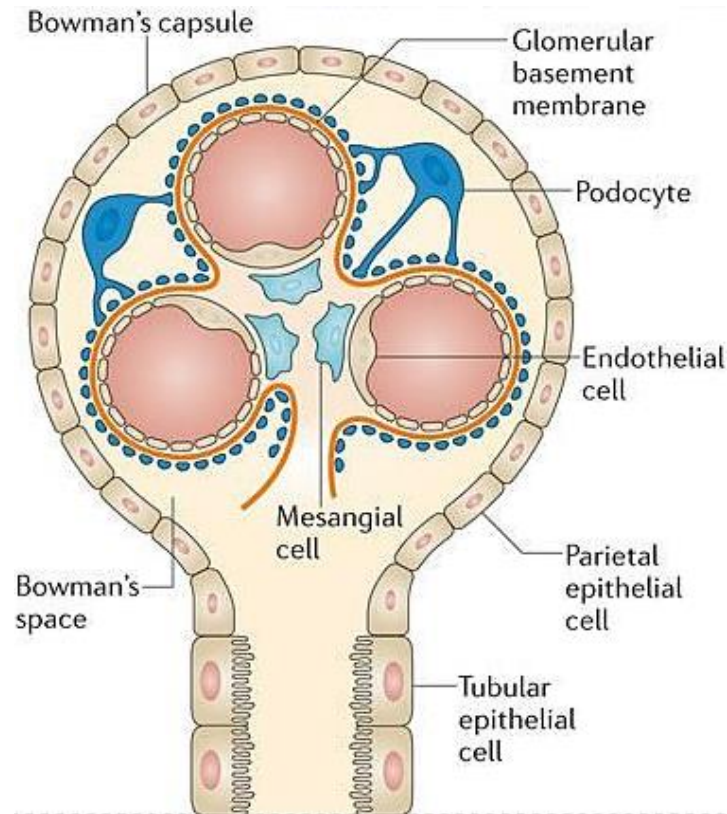


FIGURE 1: Stage-based management of AKI. Shading of boxes indicates priority of action—solid shading indicates actions that are equally appropriate at all stages whereas graded shading indicates increasing priority as intensity increases. AKI, acute kidney injury; ICU, intensive care unit. Source: www.KDIGO.org.

NEMOCI GLOMERULŮ (GLOMERULOPATIE)

Heterogenní skupina chorob
postihující glomeruly

- **Glomerulonefritidy** – zánětlivé GP
- Nezánětlivé GP
 - Diabetická nefropatie
 - Hypertenzní nefroskleróza
 - Amyloidóza
 - Hereditární nefropatie (Alportův sy)



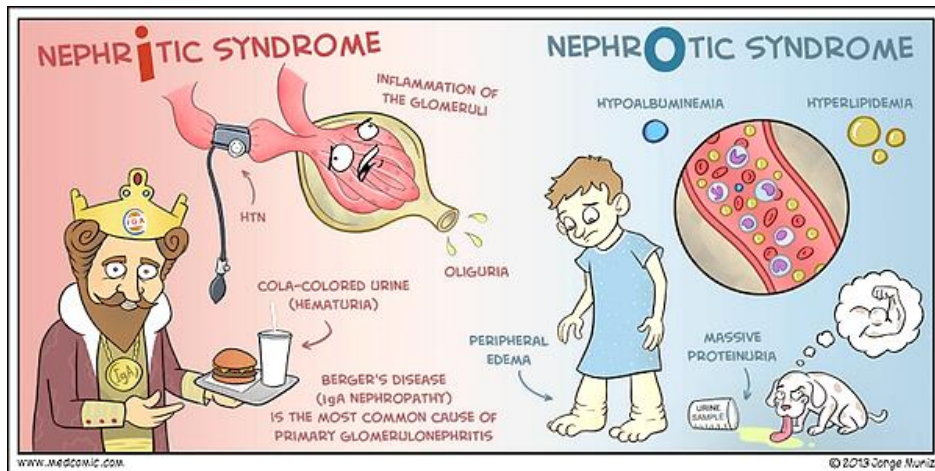
Důsledky a klinické projevy poruch glomerulů

- **Poruchy funkce glomerulů – následky**

- Pokles glomerulární filtrace ev. zmenšení filtrační frakce
- Porucha separace bílkovin plazmy mezi intra- a extravaskulárním prostorem glomerulu
- Průnik krevních elementů do filtrátu

- **Klinické projevy**

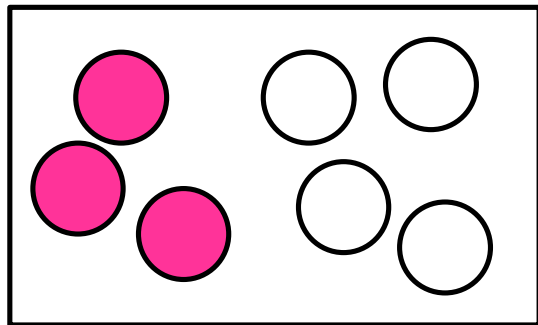
- Glomerulární proteinurie
- Glomerulární hematurie
- Zvýšení azotémie
- Hypervolémie, edémy
- Hypertenze



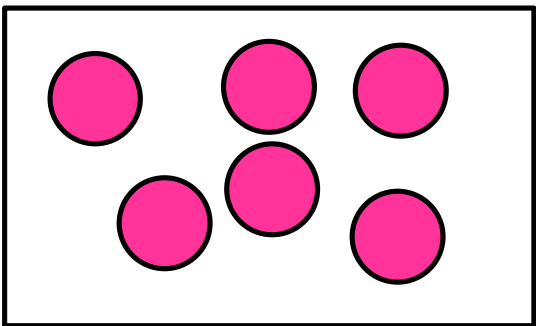
Klasifikace glomerulopatií

- Klinická: primární - sekundární
- Časový průběh: akutní - subakutní – chronické
- Nález v renální biopsii: fokální – segmentální - difuzní
- Buněčnost: proliferativní – neproliferativní
- Imunofluorescence

Klasifikace dle renální biopsie

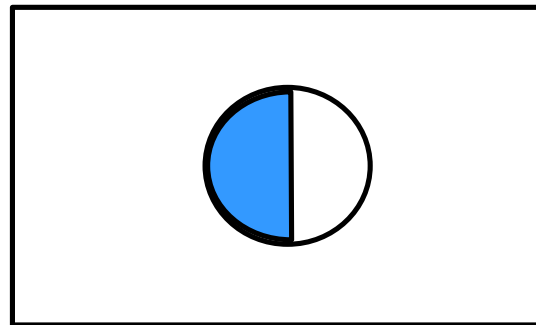


FOKÁLNÍ

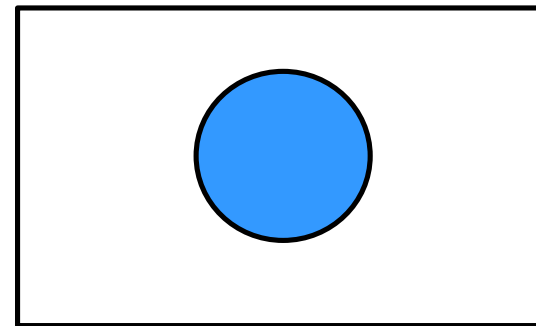


DIFUZNÍ

SEGMENTÁLNÍ



GLOBÁLNÍ



Hlavní mechanismy glomerulárního poškození

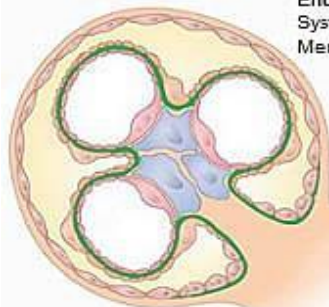
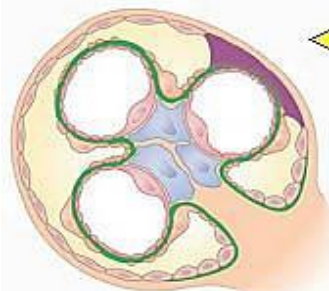
- **Neproliferativní glomerulopatie**

- Poškození **autoprotiátkou**
- Poškození zprostředkované **komplementem**

- **Proliferativní glomerulopatie**

- Poškození **cirkulujícími zánětlivými buňkami** (neutrofily, makrofágy)
- Poškození **lokálně aktivovanými rezidentními bb.** (např. mezangiální)

Neproliferatívne GN



Podocyty
Fokálne segmentálna glomeruloskleróza
Membranózna nefropatia
Minimálne zmeny glomerulov
Poststreptokoková GN
HIV nefropatia
Diabetická nefropatia

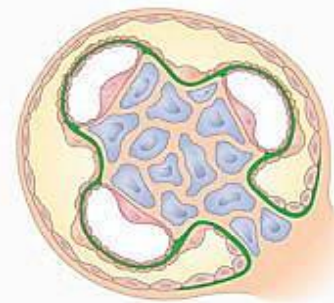
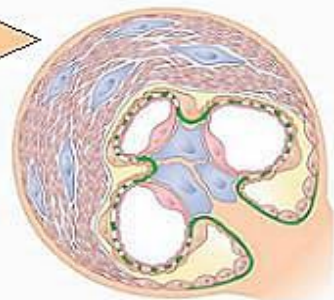
Bazálna membrána
Alportov syndróm
Goodpasterev syndróm

Endotel
Poststreptokoková GN
Trombotická mikroangiopatia
Preeklampsia
Vaskulitídy

Endotel + Mezangiálne bunky
Systémový lupus erythematosus
Membranoproliferatívne GN

Mezangiálne bunky
Fibrilárna GN
Diabetes mellitus
Henoch-Schonleinova purpura
IgA nefropatia
IgM nefropatia
C1q nefropatia
Systémový lupus erythematosus

Proliferatívne GN



Nefrotický syn.

Proteinúria >3,5g/deň
Hypoalbuminémia
Edémy
Hyperlipidémia

Proteinúria

Hematúria

Nefritický syn.

Proteinúria <3,5g/deň
Hematúria
Hypertenzia
Oligúria

Systemový lupus erythematosus

IgA nefropatia

Minimálne zmeny
glomerulov

FSGS

Diabetická
nefropatia

Membrano
proliferatívna GN

RPGN

Membranózna
GN

Amyloidóza

Poststreptokoková
GN

Nefrotický syn.

Proteinúria >3,5g/deň
Hypoalbuminémia
Edémy
Hyperlipidémia

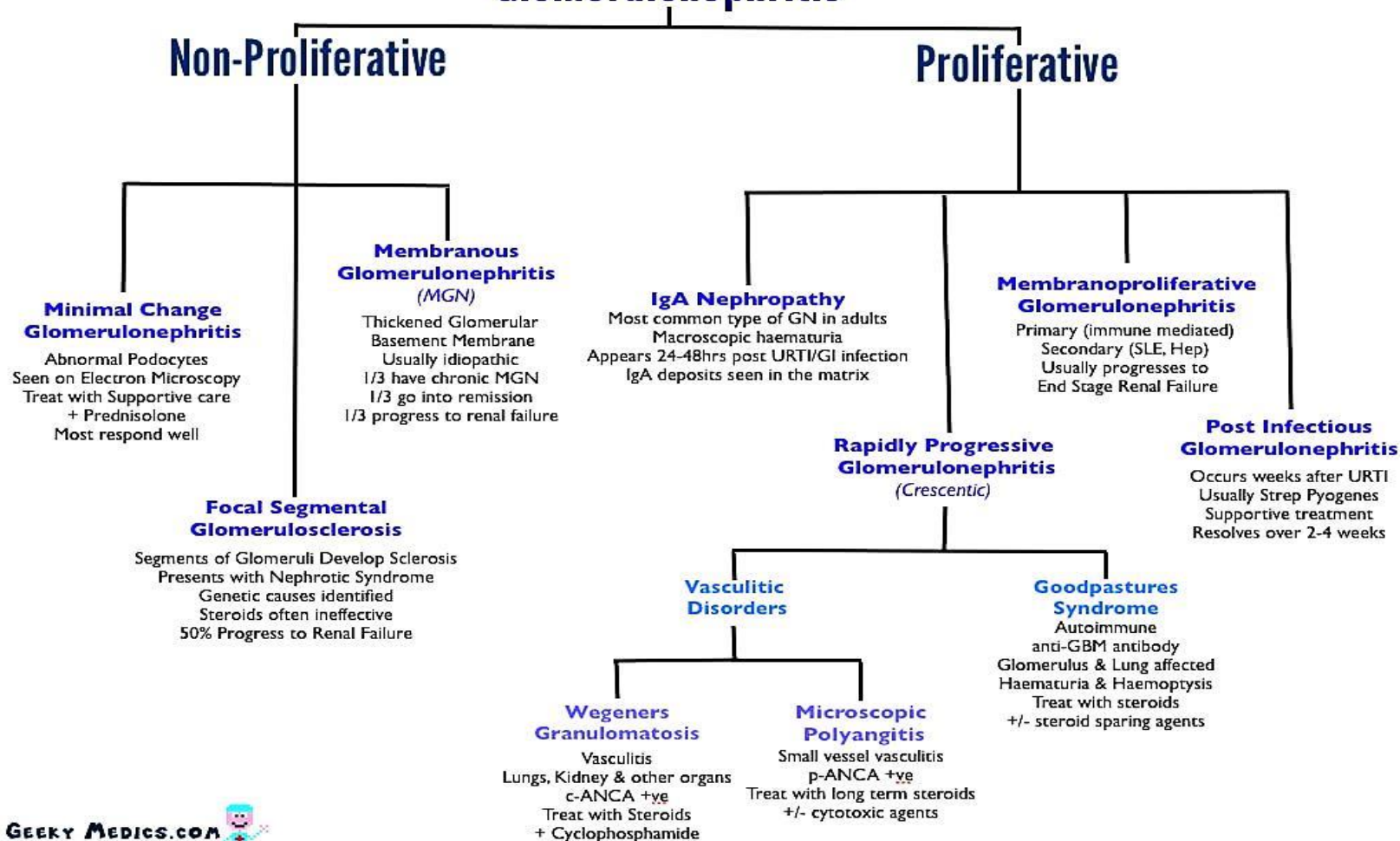
Proteinúria

Hematúria

Nefritický syn.

Proteinúria <3,5g/deň
Hematúria
Hypertenzia
Oligúria

Glomerulonephritis



Léčba glomerulonefritid

- **CÍLE:**

- Navození remise onemocnění (proteinurie, hematurie)
- Zastavení/zpomalení progresu ledvinné dysfunkce
- Zabránění přidruženým komplikacím (trombembolie, infekce...)
- Zlepšení kvality života pacientů

- **TYPY TERAPIE:**

- **Terapie základního onemocnění** (u sekundárních GP, je-li možná)
- **Neimunosupresivní farmakoterapie** (ACEi, diuretika, statiny...)
- **Imunosupresivní farmakoterapie**
(kortikoidy, inhibitory kalcineurinu, cyklofosfamid, rituximab, mykofenolát mofetil,...)
- **Eliminační metody** (hemodialýza, plazmaferéza)

Minimální změny glomerulů

(„Minimal Change Disease“)

SYNONYMA: lipoidní nefróza, „Nil disease“

EPIDEMIOLOGIE: 85-95% nefrotického syndromu u dětí

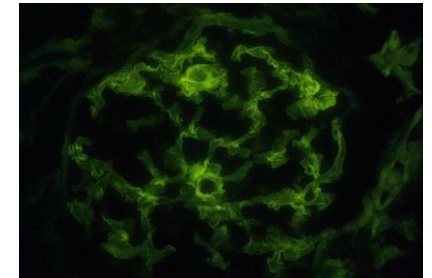
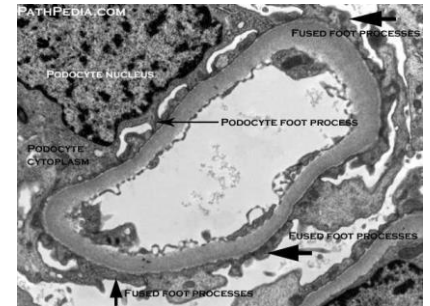
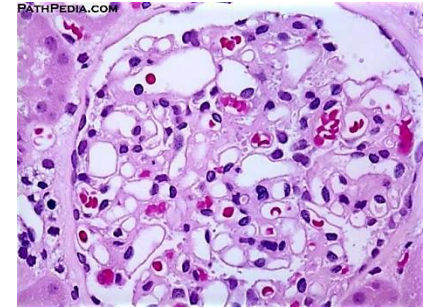
KLINICKÝ OBRAZ: nefrotický syndrom, art. hypertenze

HISTOLOGIE: Mikroskopie normální
IF: negativní
EM: splynutí pedicel podocytů

SEKUNDARITA: léky, toxiny, nádory, SLE, HIV, DM 1, PCHLAD

PRŮBĚH: 5-10% spont. remise, selhání ledvin po 10 letech 10%

TERAPIE: podpůrná – ACEi/AT1b,
specifická – kortikoidy, (CFA, CNI, MMF, rituximab)



Membranozní nefropatie

Nejčastější příčina prim. nefrotického syndromu u dospělých.
Vždy vyloučení sekundarity !

PATFYZIOLOGIE: subepiteliální imunodepozita, cílový Ag: PLA2R
Anti PLA2R – dg. , odhad prognózy, měření efektu terapie

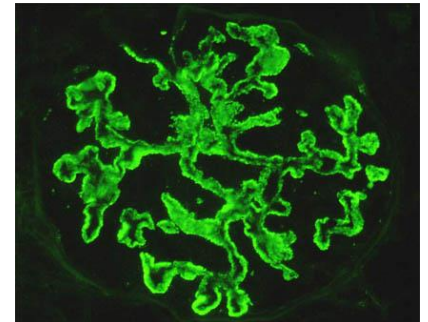
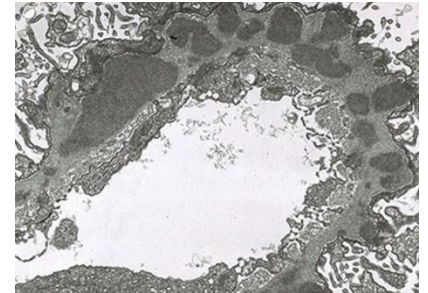
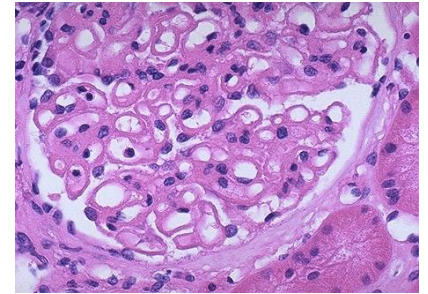
KLINICKÝ OBRAZ: nefrotický syndrom, HN, mikrohematurie, CHRI

HISTOLOGIE: Mikroskopie – ztlustění glomerulární BM
IF: difúzní granulární IgG depozice podél glomerulární kapilární stěny
EM: elektrodenzní depozita v subepiteliálním prostoru – 4 stádia

SEKUNDARITA: léky, nádory, infekce (HBV, HCV, HIV), SLE, RA, SS, m. Crohn, DM

PRŮBĚH: 30 % spont. remise, 50% progresse do chron. selhání ledvin

TERAPIE: podpůrná – ACEi/AT1b, (diuretika, NSA, antikoagulace)
specifická – kortikoidy + CFA
CNI (cyA, takrolimus) + steroidy
rituximab



Fokálně segmentální glomeruloskleróza (FSGS)

SYNONYMA: fokálně segmenální skleróza

EPIDEMIOLOGIE: 10-35% nefrotického syndromu u dospělých

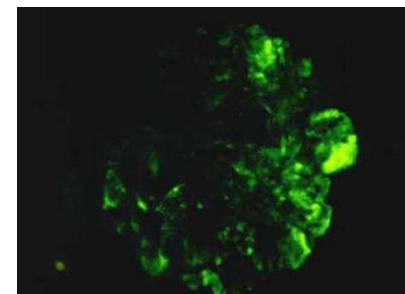
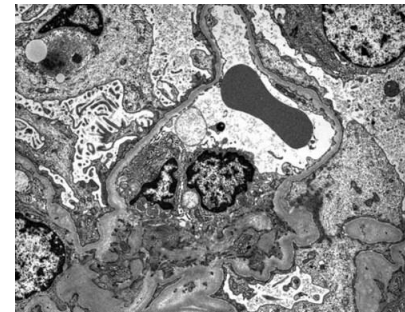
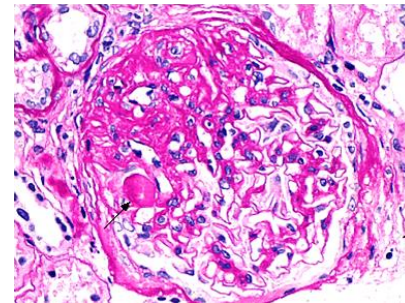
KLINICKÝ OBRAZ: nefrotický syndrom, art. hypertenze

HISTOLOGIE: Mikroskopie: segmentální kolaps glomerulu,
segm. zmnožení mezang. matrix
IF: negativní
EM: poškození podocytů

SEKUNDARITA: viry (HIV), heroin, nádory, obezita, dysplazie ledvin...

PRŮBĚH: 30% spont. remise, selhání ledvin 50%, rychlá progresse 20%

TERAPIE: podpůrná – ACEi/AT1b
specifická – kortikoidy (CNI + kortikoidy, MMF + kortik.)



Sekundární FSGS

1. Familial
 - a. Mutations in α -actinin 4
 - b. Mutations in *NPHS1* (nephrin)
 - c. Mutations in *NPHS2* (podocin)
 - d. Mutations in *WT-1*
 - e. Mutations in *TRPC6*
 - f. Mutations in *SCARB2* (LIMP2)
 - g. Mutations in *INF2* (formin)
 - h. Mutations in CD2-associated protein
 - i. Mitochondrial cytopathies
2. Virus associated
 - a. HIV-associated nephropathy
 - b. Parvovirus B19
3. Medication
 - a. Heroin-nephropathy
 - b. Interferon- α
 - c. Lithium
 - d. Pamidronate/alendronate
 - e. Anabolic steroids
4. Adaptive structural-functional responses likely mediated by glomerular hypertrophy or hyperfiltration
 - 4.1 Reduced kidney mass
 - a. Oligomeganephronia
 - b. Unilateral kidney agenesis
 - c. Kidney dysplasia
 - d. Cortical necrosis
 - e. Reflux nephropathy
 - f. Surgical kidney ablation
 - g. Chronic allograft nephropathy
 - h. Any advanced kidney disease with reduction in functioning nephrons
 - 4.2 Initially normal kidney mass
 - a. Diabetes mellitus
 - b. Hypertension
 - c. Obesity
 - d. Cyanotic congenital heart disease
 - e. Sickle cell anemia
5. Malignancy (lymphoma)
6. Nonspecific pattern of FSGS caused by kidney scarring in glomerular disease
 - a. Focal proliferative glomerulonephritis (IgAN, LN, pauci-immune focal necrotizing and crescentic GN)
 - b. Hereditary nephritis (Alport syndrome)
 - c. Membranous glomerulopathy
 - d. Thrombotic microangiopathy

FSGS, focal segmental glomerulosclerosis; GN, glomerulonephritis; HIV, Human immunodeficiency virus; IgAN, immunoglobulin A nephropathy; LN, lupus nephritis. Adapted from Deegens JK, Steenberg EJ, Wetzels JF. Review on diagnosis and treatment of focal segmental glomerulosclerosis. *Neth J Med* 2008; 66: 3-12 with permission from Van Zuiden Communications B.V.;¹⁵⁵ accessed <http://www.njmonline.nl/getpdf.php?t=a&id=10000260>.

Imunoglobulin A nefropatie

SYNONYMA: IgA nefropatie, Bergerova choroba

EPIDEMIOLOGIE: nejčastější primární glomerulonefritida na světě

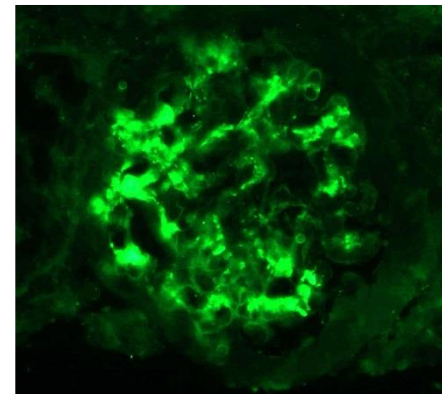
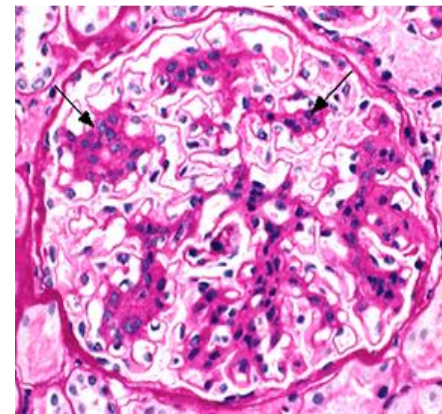
KLINICKÝ OBRAZ: mikrohematurie, makrohematurie, proteinurie

HISTOLOGIE: Mikroskopie: segmentální zmnožení mezangiální matrix
a buněčnosti glomerulů
IF: difuzní mezangiální depozice IgA v glomerulech

SEKUNDARITA: není častá (HIV,HBV,HCV, TBC, lymfomy,RA, m.Crohn)

PRŮBĚH: 5-10% spont. remise, selhání ledvin po 10 letech 10%

TERAPIE: podpůrná – ACEi/AT1b, rybí tuk
specifická – kortikoidy
srpkovitá forma – kortikoidy + CFA/rituximab

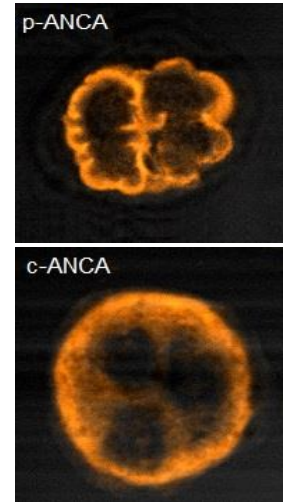
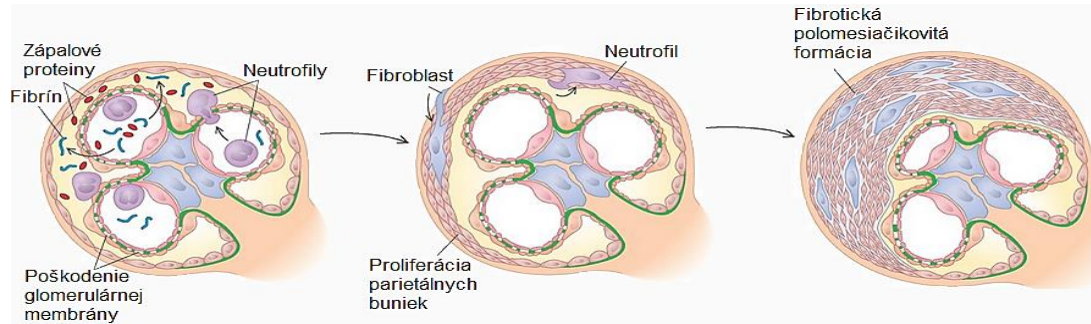


Rychle progredující glomerunefritidy (RPGN)

- Heterogenní skupina nemocí charakterizovaná **postižením většiny glomerulů (>50-70%) srpký** s rychlou progresí do terminálního renálního selhání
- Vznik **srpků**:
 - poškození glomerulární kapilární stěny – průnik proteinů (fibrinogen) a buněk (monocytů) do Bowmanova prostoru
 - ↓
 - proliferace parietálních epiteliálních bb.
 - ↓
 - depozita fibrinu utlačující kapiláry (↓GFR a zánik glomerulu)

Typy RPGN

- **GN s tvorbou protilátek** (IgG, IgA) proti bazální membráně (antiGBM) → Goodpastuerův sy
- **GN s granulárními depozity Ig a komplementu**
 - vznik srpků komplikací primárně endokapilárně proliferativní GN (IgA nefropatie, SLE, akutní GN...)
- **GN imunofluorescenčně negativní (pauciimunní)**
 - **ANCA** (Ab proti cytoplasmě neutrofilních leukocytů)
 - s obrazem syst. onemocnění (**granulomatóza s polyangiitidou**)
 - izolované postižení ledvin (**renálně limitovaná vaskulitida**)



Goodpastuerův syndrom

- **anti-GBM protilátky**: autoprotiátky IgG proti bazální membráně glomerulů a alveolárních kapilár /namířeny proti alfa-3 podjednotce kolagenu IV (**Goodpastureův antigen**)/
- Souvislost s kouřením, vdechováním par těžkých kovů či organických rozpouštědel a uhlovodíků.
- **Symptomy**
 - *Plíce* : hemoptýza, bolesti na hrudi, dyspnoe, resp. selhání
 - *Ledviny*: erytrocyturie až hematurie, proteinurie, hypertenze, selhání ledvin
- **Patogenze** - navázání anti-GBM protilátek na BM - aktivace komplementu
- **Diagnóza**: renální biopsie + antiGBM Ab
- **Terapie**: i.v. kortikoidy + cyklofosfamid + plazmaferézy

Granulomatóza s polyangiitidou

- Chronické multisystemové onemocnění charakterizované **nekrózami**, tvorbou **granulomů a vaskulitidou** dýchacích cest, nekrotizující GN a systémovou vaskulitidou malých cév
- C-ANCA Ab

■ Tabulka 6.14 Klasifikační kritéria GPA (Americká revmatologická společnost 1990)

- Zánět nosní nebo ústní sliznice charakterizovaný vznikem vředu nebo hnisavým či krvavým výtokem z nosu
- Přítomnost abnormalit na skiagramu hrudníku (uzly, fixní okrouhlé infiltráty nebo dutiny)
- Glomerulární mikroskopická hematurie nebo nález erytrocytárních válců v sedimentu
- Granulomatózní zánět intra-, peri- či extravaskulárně prokázaný biopsií

■ Tabulka 6.15 Klasifikační kritéria GPA (Chapel Hill Consensus Conference 1994)

- Granulomatózní zánět v oblasti respiračního traktu
- Nekrotizující vaskulitida malých či středních cév
- Nekrotizující glomerulonefritida

■ **Tabulka 6.16** Birmingham Vasculitis Activity Score (BVAS)

1. Obecné příznaky • artralgie • artritida • teploty	5. Kardiovaskulární příznaky • perikarditida
2. Kožní příznaky • petechie, purpura • vřed • gangréna	6. Abdominální příznaky • mezenterické ischemie (průjmy, bolesti břicha)
3. Příznaky z postižení sliznic a očí • vředy lokalizované v ústech • konjunktivitida • episkleritida • retroorbitální hmoty/proptóza • uveitida • skleritida • exsudáty v sítnici • krvácení do sítnice	7. Hrudní, plicní příznaky • pleuritida • noduly nebo kavítace podle RTG • tracheobronchiální postižení • alveolární krvácení • respirační selhání
4. ORL • krvavý výtok z nosu • výskyt serózních či sérosangvinolentních krust v nose • nosní vředy • záněty a bolesti dutin • zduření slinných žláz • subglotická stenóza • převodní poruchy sluchu • senzorineurální hluchota	8. Renální příznaky • hematurie • nárůst kreatininu > 30 % nebo pokles clearance kreatininu > 25 %
	9. Nervový systém • meningitida • cévní mozková příhoda • transverzální míšní léze • obrny hlavových nervů • mononeuritis multiplex • senzorické periferní neuropatie

■ **Tabulka 6.17** Indukční léčba k navození remise

Rozsah onemocnění	Typ indukční terapie
Lokalizovaná forma GPA (HCD, DCD) bez renálního postižení	Trimethoprin/sulfamethoxazol = cotrimoxazol (T/S) 160/800 mg 2× denně. Lokálně působící kortikoidy.
Limitovaná nebo časná systémová forma GPA (neohrožující život)	MTX 20–25 mg/den 1× týdně p.o./i.v. s pozvolnou detrakcí až vysazením po 12 měsících léčby + GC Prednison (1 mg/kg/den), max. 60–80 mg/den 2–4 týdny, po 3 měsících možno snížit na 15 mg/den. Snaha o udržovací dávku Prednisonu pod 10 mg/den. Prevence pneumocystové pneumonie T/S.
Generalizovaná nebo těžká forma GPA s orgánovým selháním (ohrožující život)	GC Prednison (1 mg/kg/den) + CFA p.o./i.v. (2 mg/kg/den) / 15–20 mg/den (0,75 g/m ²) každý 2.–3. týden celkem 3–6 měsíců do navození remise. GC Prednison (1 mg/kg/den), rituximab 375 mg/m ² /týden, celkem 4 týdny.
Fulminantní, život ohrožující forma GPA (kreatinin > 500 µmol/l), DAH	Pulzní terapie methylprednisolonem (7–15 mg/kg/den i.v.), maximálně 500–100 mg/den celkem 3 dny a CFA (1,5–2 mg/kg/den) + plasmaferéza.

GRANULOMATÓZA S POLYANGIITIDOU (Doporučený postup při diagnostice, terapii a sledování vývoje onemocnění)

[KAP. 6.4] Sekce intersticiálních plicních procesů ČPFS

• Autoři: MUDr. Vladimíra Lošťáková, Ph.D., prof. MUDr. Vítězslav Kolek, DrSc., prof. MUDr. Martina Vašáková, Ph.D., MUDr. Monika Žurková

Sekundární glomerulopatie při systémových onemocněních

- **Systemový lupus erythematoses**
 - 6 typů dle histolog. nálezu
- **Amyloidóza**
 - AL, AA,...
 - Nefrotický syndrom
- **Vaskulitidy**
 - ANCA vaskulitidy
 - Henoch-Schoenleinova purpura
- **Diabetické onemocnění ledvin**

ISN/RPS klasifikace lupusové nefritidy

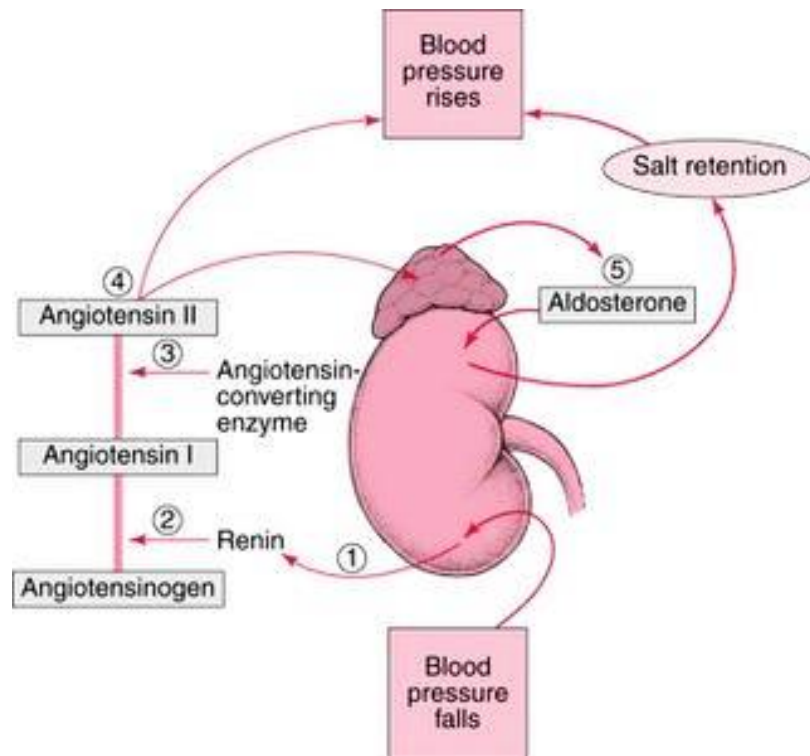
Třída I	Minimální mezangiální LN
Třída II	Mezangiálně –proliferativní LN
Třída III	Fokální proliferativní LN
Třída IV	Difúzní segmentální/globální proliferativní LN
Třída V	Membranozní LN
Třída VI	Pokročilá sklerotizující LN

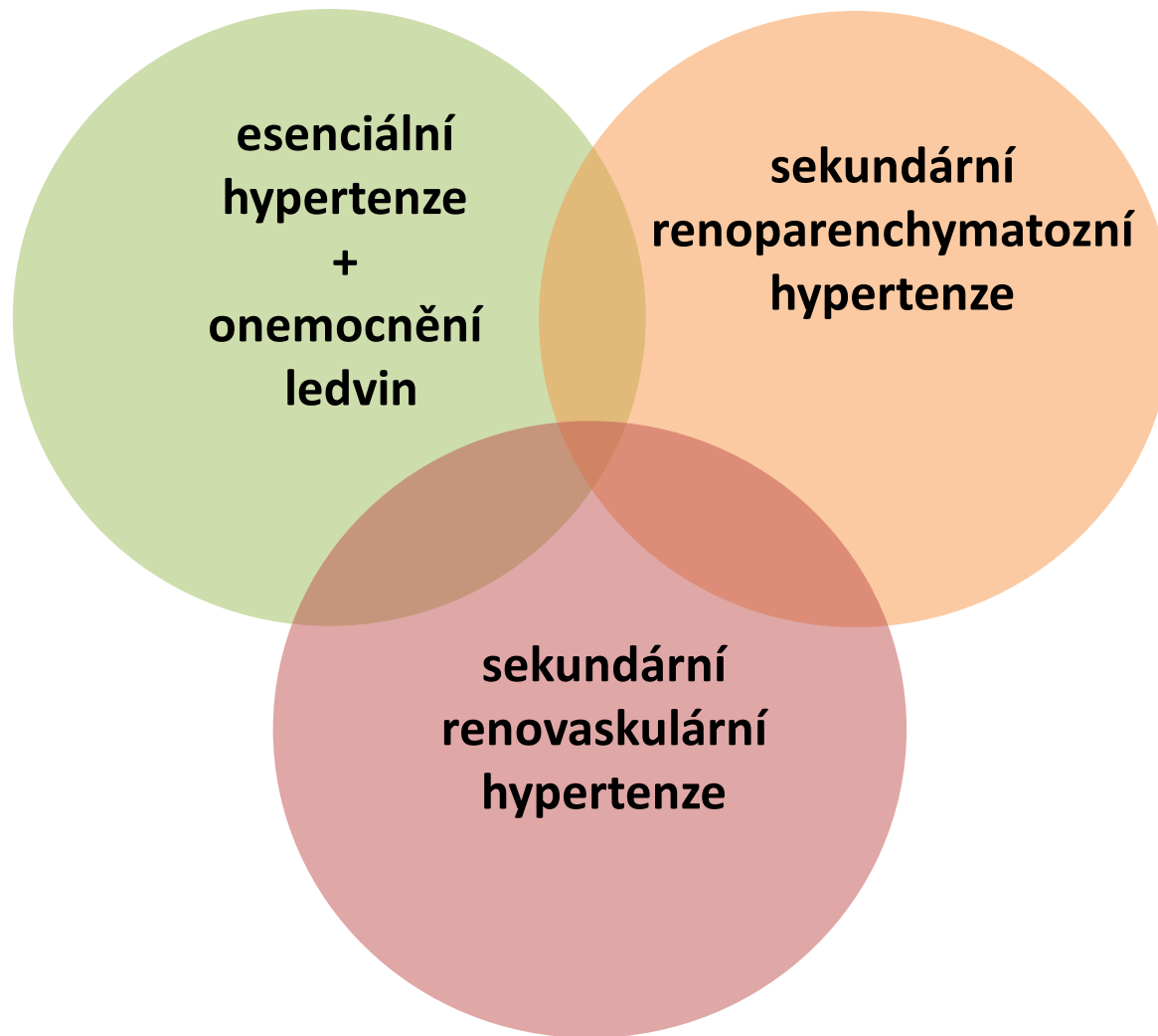
ANCA vaskulitidy

Vaskulitida bez astmatu a granulomů (mikroskopická polyangiitida)
Vaskulitida s granulomy bez astmatu (Wegenerova granulomatóza)
Vaskulitida s eozinofilií, astmatem a granulomy (syndrom Churga a Strausové)

LEDVINY A HYPERTENZE

- Vzájemný vztah: ledviny ovlivňují systémový TK, systémový TK ovlivňuje průtok krve ledvinami.
- **Hypertenze hlavní rizikový faktor pro vznik a rozvoj onemocnění ledvin.**
- Častý výskyt rezistentní hypertenze, maskované hypertenze a elevace nočních hodnot TK u pacientů s onemocněním ledvin.





Frakční exkrece

- Ukazatel podílu látky, která se z profiltrovaného množství dostává do definitivní moče.
- Jednorázový vzorek moči.
- $FEx = (Ux \cdot Skrea \cdot 0,001) / (Ukrea \cdot Sx) \cdot 100$
- ↑ = usilovné vylučování látky ledvinami
- ↓ = snížené vylučování látky, její „šetření“
- Stanovení pro Na, K, Cl, Ca, Mg, urea, kreatinin, vodu, osmolalitu
- Informace o funkci tubulů, typu a hloubce renálního selhání, příjmu proteinů

Látka/ iont	Norma frakční exkrece
Na	0,004 – 0,012 (0,4- 1,2%)
Cl	0,003 – 0,020 (0,3 – 2,0%)
Mg	0,03 - 0,08 (3-8%)

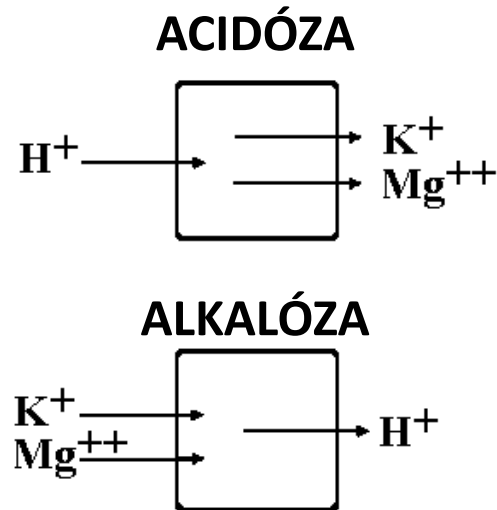
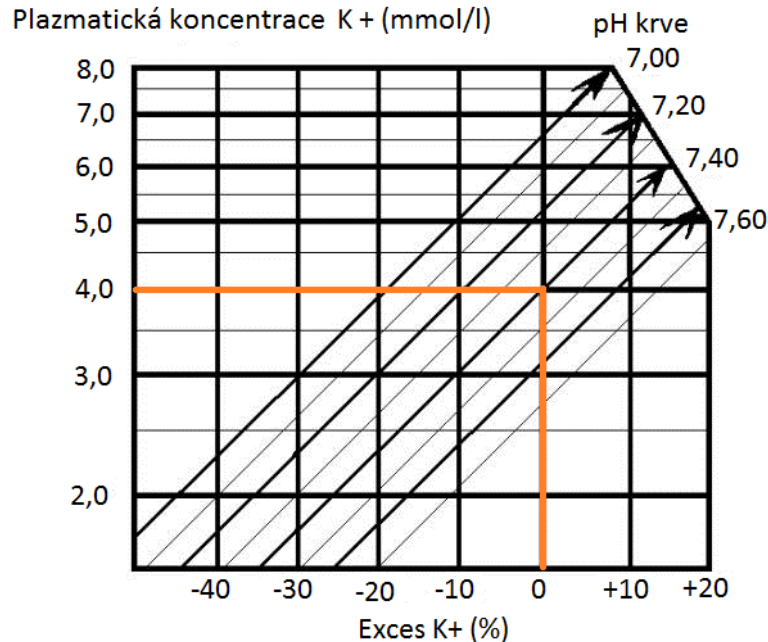
Praktické poznámky

Maximální dosažitelná hodnota pro FE sodíku je 0,30 (30 %) – maximální efekt diuretik

Posouzení závažnosti akutního poškození ledvin (FE < 1% vs. > 2%)

Vztah kalemie a pH

- ↓ pH o 0,1 = ↑ kalemie o cca. 0,6 mmol/l





THANK YOU