

NEJČASTĚJŠÍ FORMY GLOMERULONEFRITIDY, JEJICH DIAGNÓZA, PROGNÓZA A LÉČBA

prof. MUDr. Karel Matoušovic, DrSc.

II. interní klinika UK LF a FN Motol, Praha

Glomerulonefritida (GN) je stále jednou z nejčastějších příčin chronického selhání ledvin. Její třídění je založeno na nálezů v ledvinové biopsii, které zahrnuje čtyři základní formy: proliferativní s řadou podtypů, membranózní, nefrotický syndrom s minimálními změnami a fokálně-segmentární glomerulosklerózu. Prognóza GN je dána nejen změnami glomerulů, ale zejména stupněm intersticiální sklerózy, tubulární atrofie a arteriosklerózy. Proto v popisu biopsie ledviny je třeba zhodnotit i tyto patologické změny. Pro úspěšnost léčby je velmi důležitá včasná diagnóza rychle progredující GN. Myslíme na ni při rychle klesající funkci, anémii a sonograficky zvětšených ledvinách. Léčba GN spočívá v normalizaci krevního tlaku, snížení glomerulární hypertenze a proteinurie inhibitory angiotenzin konvertujícího enzymu (ACE) a při snížené funkci omezením příjmu bílkovin. Imunosupresivní léčbu obvykle zahajujeme glukokortikoidy, u těžkých forem je kombinujeme s alkylačními cytostatiky.

Klíčová slova: glomerulonefritis, prognóza, léčba.

THE MOST FREQUENT FORMS OF GLOMERULONEPHRITIS, THEIR DIAGNOSIS, PROGNOSIS AND TREATMENT

Glomerulonephritis represents one of the common causes of chronic renal failure. Its classification is based upon findings in renal biopsy, which includes four basic types: proliferative with subtypes, membranous one, nephrotic syndrome with minimal changes and focal-segmental glomerulosclerosis. Prognosis of GN is determined not only by glomerular damage, but mainly by the level of interstitial sclerosis, tubular atrophy and arteriosclerosis. Therefore there must be an evaluation of these pathologic findings in renal biopsy. An early diagnosis of rapidly progressive GN is crucial for a successful treatment. Our attention is focused on fast decline in renal function, anemia and renal ultrasound of enlarged kidneys. Treatment of GN consists of normalization of blood pressure, decrease of glomerular hypertension and proteinuria by ACE inhibitors and by limited protein intake during inadequate renal function. Immunosuppressive therapy begins usually with corticosteroids combined with alkylating chemotherapeutic agents.

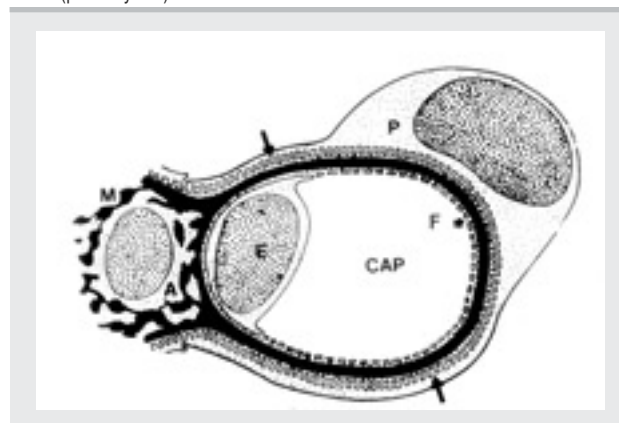
Key words: glomerulonephritis, prognosis, therapy.

Glomerulonefritida (GN) byla popsána v roce 1827 Richardem Brightem a dosud je často v literatuře označována jako Brightova choroba. Ještě na počátku 20. let rozeznávali Volhard a Fahr jen tři skupiny ledvinových onemocnění: zánětlivé neboli nefritis, degenerativní neboli nefrosis a sklerotizující neboli nefrosclerosis. Současné třídění ledvinových chorob je velmi složité a dosti nepřehledné, rozeznává však dva základní typy postižení: glomerulární a tubulointersticiální. U glomerulonefritidy se prvotní a v počátečním stadiu nejnápadnější patologické děje odehrávají v glomerulu, zatímco u intersticiální nefritidy na území tubulů a intersticia. V pozdním stadiu těchto dvou nejčastějších typů ledvinových chorob je ovšem postižena druhotná struktura tkáně, tedy u GN tubuly a intersticiu a u tubulointersticiální nefritidy glomeruly (8). Je třeba mít na paměti, že právě sekundární postižení je u obou základních skupin ledvinových chorob rozhodujícím ukazatelem prognózy: těžké postižení glomerulů při intaktním nebo jen mírně poškozeném intersticiu a zachovaných tubulech má příznivou prognózu a na druhé straně i lehké poškození glomerulů provázené intersticiální sklerózou a tubulární atrofií progreduje k ledvinovému selhání. Obdobně je tomu u tubulointersticiální nefritidy, kdy po stadiu třeba i dlouhodobé funkční stability při poškozeném intersticiu je nastupující pokles funkce signalizován stoupající proteinurií, tedy laboratorním příznakem glomerulárního poškození. Je tedy nutné pohlížet na pacienta s GN nejen podle typu glomerulární patologie (např. membranózní GN nebo proli-

rativní GN), ale je také nezbytné zhodnotit tíži tubulointersticiálních změn, která nám dává představu o prognostické závažnosti GN. Totéž, v poněkud menší míře, platí i pro stupeň arterioloklerózy, která také musí být součástí morfologického nálezu v biopsii ledviny.

Morfologické zvláštnosti glomerulární kapiláry, které vedou k rozvoji GN. Glomerulární kapilára má velmi svéráznou strukturu (obrázek 1), která je podstatou její ultrafiltrační schopnosti. Rozeznáváme na ní centrální část, nazývanou

Obrázek 1. Schéma ultrastruktury glomerulární kapiláry. Vlevo mesangium s axiální mesangiální buňkou (A) a mesangiální matrix (M). Vpravo periferní kapilární oblouček s lumenem kapiláry (CAP), s jádrem endoteliální buňky (E) a s fenestrovanou membránou (F). Tmavá vrstva představuje bazální membránu. Vpravo nahoře epiteliální buňka (podocyt) s výběžky směřujícími k bazální membráně (pedicely – P).



mesangium a *periferní kapilární oblouček*, který ční do močového prostoru glomerulu a vytváří ultrafiltrát plazmy – primární moč. Ultrafiltrační bariéra glomerulární kapiláry má dvojitou podstatu: velikostní a nábojovou. Nábojová je dána negativním nábojem všech vrstev glomerulární kapiláry a udržuje uvnitř kapiláry negativně nabitě molekuly (např. albumin). Velikostní bariéra je dána průměrem otvorů v jednotlivých vrstvách stěny glomerulární kapiláry: endoteliální buňky mají v periférii kapilárního obloučku podobu děrované membrány, kterou nazýváme *lamina fenestrata*. Je to ultrafiltrační síto s největšími otvory. Střední vrstvu tvoří bazální membrána, což je tixotropní gel s otvory o průměru 60 nm. Ze zevní strany je glomerulární kapilára kryta epitelialními buňkami, zvanými podocyty, které vysílají proti bazální membráně charakteristické výběžky, zvané pedicely. Ty představují ultrafiltrační síto s nejmenšími otvory. Velké molekulární agregáty (velké imunokomplexy) se tedy zachytí na membráně fenestrata, zatímco menší projdou a jsou zadrženy až na jemném sítu ultrafiltrační bariéry, tedy na interpedicelární membráně. Tento dvojitý typ imunodepozice (3) vede k rozvoji dvou základních morfologických typů GN: *proliferativní* a *membranózní*. Uložení imunitních komplexů v mesangiu a na lamina fenestrata jsou podkladem proliferativních GN (kdy se zmnožuje buněčnost glomerulu a později se zvětšuje území mesangia), uložení mezi bazální membránou a pedicelami vedou k obrazu membranózní GN (jeví se jako ztlustění glomerulárních kapilár při normální buněčnosti).

Etiologie GN. I při detailním vyšetření zůstává neobjasněna. U akutní GN většinou předchází streptokoková angína nebo impetigo. Při chronických GN musíme vyloučit přítomnost antigenů hepatitidy B a C. U starých lidí s náhle vzniklou proteinurií připadá nejspíše v úvahu sekundární původ GN při nádoru (nejčastěji gastrointestinálního traktu) nebo nádorovém onemocnění krvetvorné tkáně (lymfoproliferativní onemocnění, leukémie). Při rychle progredující GN je nutno vyšetřit protilátky proti bazální membráně glomerulárních kapilár a ANCA („anti-neutrophil-cytoplasm-antibody“) protilátky. Proteinurie může být též důsledkem léčby penicilaminem, preparáty zlata a nesteroidními antirevmatiky.

Klasifikace GN. Podle časového hlediska třídíme GN na *akutní*, *rychle progredující* (dříve užívaný pojem subakutní byl opuštěn, aby nedocházelo k záměně s postakutním stadiem akutní GN) a *chronickou*. Poměrně složité je dělení GN na základě biopsie (obrázky 2, 3, 4, 5), která rozznává 4 základní formy (a řadu jejich variant). Jsou to:

Proliferativní typy GN (lehčí *mesangiálně proliferativní* (obrázek 2), což je většinou IgA nefropatie, velmi závažná *membranózně proliferativní GN* (obrázek 3) a nejtěžší forma s extrakapilární proliferací, *extrakapilární GN* (obrázek 4), při níž kromě zvýšené buněčnosti mesangia proliferuje i epitel Bowmanova pouzdra a utlačuje kapilární trs (obrázek 5), *membranózní GN* (obrázek 5), *nefrotický syndrom s minimálními změnami* a jeho nepříznivá varianta – *fokálně-segmentární glomeruloskleróza* (obrázek 6).

Pro praxi a první zhodnocení tíže a prognózy onemocnění se nám velmi osvědčilo třídění GN na základě močového

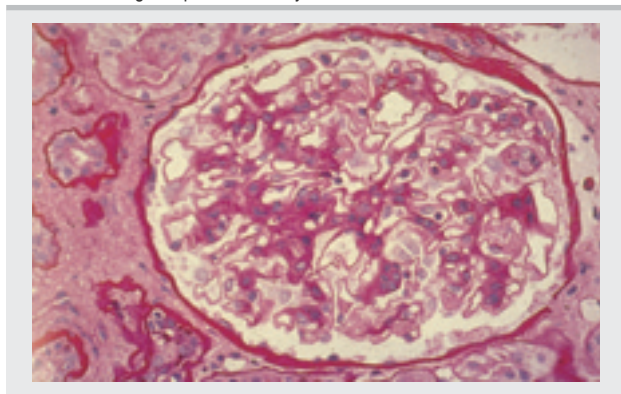
nálezu (obrázek 7). Může být charakterizován buď *dominující erytrocyturií* nebo *dominující proteinurií* event. s nefrotickým syndromem nebo se jedná o *kombinovanou proteinurii a erytrocyturií* (7). Izolovaná erytrocyturie nebo erytrocyturie s malou proteinurií (do 1 g/24 h) má velmi dobrou prognózu. Izolovaná proteinurie (do 3,5 g/24 h) je obvykle dlouhodobě stabilizovaná, ale poněkud závažnější než izolovaná erytrocyturie. Prognóza kombinované erytrocyturie a proteinurie závisí na stupni nálezu. Je-li vysoká hematurie provázena vysokou proteinurií s nefrotickým syndromem, je úbytek funkce velmi rychlý. Obecně lze říci, že prognóza GN s nefrotickým syndromem závisí na stupni erytrocyturie. Čím vyšší erytrocyturie, tím závažnější prognóza.

Akutní GN. Její výskyt klesá a setkáváme se s ní především u sociálně zanedbaných pacientů. Rozvíjí se za 1 až 2 týdny pro streptokokové angíny nebo impetigo, vzácně i po jiné infekci (např. po sepsi). Má příznaky renální, tedy pokles glomerulární filtrace, proteinurii a erytrocyturií a extrarenální, hlavně hypertenzi (až maligní) a její komplikace (až srdeční selhání nebo mozková cévní příhoda). V laboratorním nálezu nacházíme už v době diagnózy zvýšenou sérovou hladinu kreatininu a urey, po několika dnech se však jejich hladiny snižují (na rozdíl od rychle progredující GN!). Na počátku je vždy snížena sérová hladina komplementu. Sonograficky nacházíme zvětšené ledviny. Pacient nemá anémii.

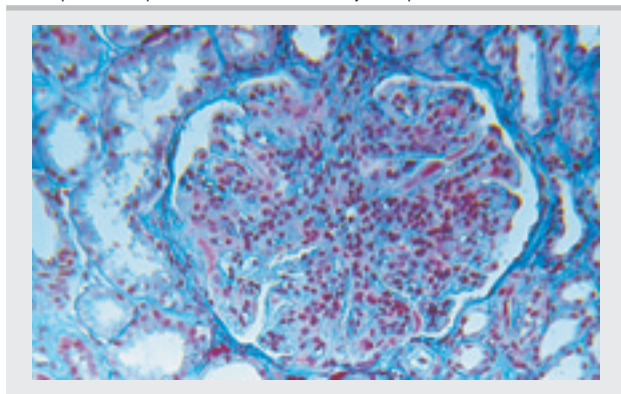
Léčba akutní GN. I při negativní kultivaci z tonsil podáváme penicilin nebo jiná protistreptokoková antibiotika. Sůl omezujeme při hypertenzi a otocích, příjem bílkovin snižujeme na 0,5 g/kg/24 h i tehdy, když není funkce ledvin snížena. Diuretika jsou nutná při otocích. Dávku furosemidu volíme v závislosti na poklesu glomerulární filtrace od 40 do 750 mg denně. Základním antihypertenzivem jsou inhibitory ACE. Akutní GN se zcela vyhojí téměř u všech dětí a u velké většiny dospělých (10). Reziduální erytrocyturie nebo proteinurie však mohou perzistovat i jeden rok, nejsou-li provázeny hypertenzí, biopsii neidikujeme. Diferenciálně diagnosticky nutno odlišit rychle progredující GN, která má vždy anémii a sérový kreatinin trvale stoupá. Diagnóza akutní glomerulonefritidy může být snadno zaměněna za IgA nefropatii. IgA nefropatie také mívá makroskopickou erytrocyturií, ta však vzniká téměř současně (za několik hodin) po vzniku běžné respirační infekce a přechází v dlouhodobou mikroskopickou erytrocyturií.

Rychle progredující GN (RPGN) je klinické označení pro GN, která, pokud není léčena, progreduje v průběhu týdnů k chronickému ledvinovému selhání a nezvratnému zjizvení glomerulů a intersticia (9). V biopsii nacházíme srpky extrakapilární proliferace ve více než 70 % glomerulů. Při podezření na RPGN anamnesticky pátráme po krvavé expektoraci vyskytující se u poloviny pacientů. Podezření na RPGN je indikací k okamžitému provedení biopsie ledviny. V klinickém obraze obvykle dominuje protrahovaná běžná respirační infekce s celkovou schváceností a teprve laboratorní vyšetření, často provedené až po 3 týdnech vleklou infekcí, odhalí vzestup sérového kreatininu a často nenápadný močový nálezní. Typickým nálezem je trvale stoupající sérová hladina kreatininu, anémie a sonograficky zvětšené ledviny. RPGN může mít trojí podstatu:

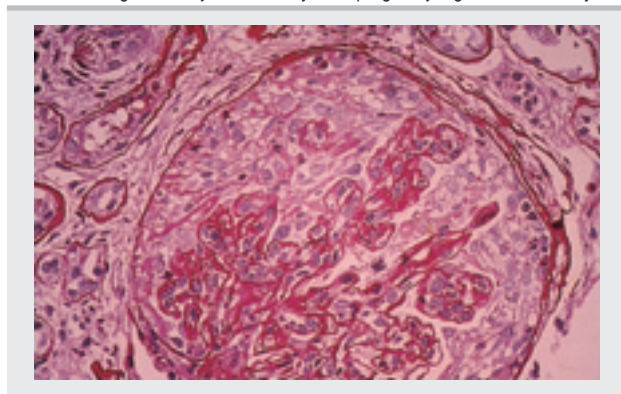
Obrázek 2. Mesangiálně proliferativní glomerulonefritida. Rozšíření oblasti mesangia (tmavě červeně se barvící oblasti) periferie glomerulárních kapilár jsou jemné. Pokročilá atrofie tubulů a intersticiální skleróza při středně velkém rozšíření mesangia doprovází značný funkční deficit.



Obrázek 3. Membránově proliferativní glomerulonefritida. Velmi zvýšená buněčnost glomerulu, který je vazivovými septy rozdělen do lobulů (lobulární glomerulonefritida). Tubuly a intersticiální jsou změněny jen málo. Těžké glomerulární poškození při zachovaném intersticiu je kompatibilní s dobrou funkcí.

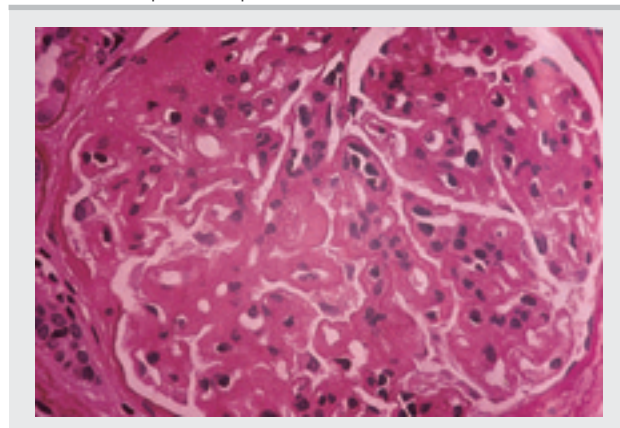


Obrázek 4. Extrakapilární glomerulonefritida. Proliferující světlé buňky Bowmanova pouzdra utlačují kapilární trs. Přítomnost floridní extrakapilární proliferace ve více než 70 % glomerulů je známkou rychle progredující glomerulonefritidy.

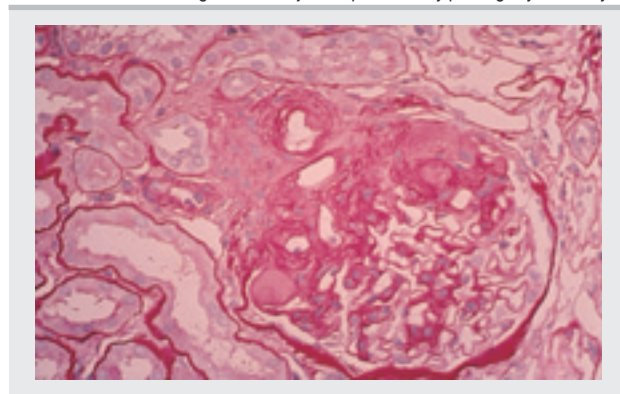


od benignější imunokomplexové formy přes středně těžkou ANCA pozitivní formu až po maligní typ s protilátkami proti bazální membráně glomerulárních kapilár (anti-GBM). Rozlišíme je pomocí imunofluorescenční mikroskopie. Imunokomplexová má imunitní uloženiny ve tvaru loužiček, ANCA pozitivní má negativní imunofluorescenční nálezy a u anti-GBM typu nacházíme svítící linie imunoglobulinů podél glomerulárních kapilár.

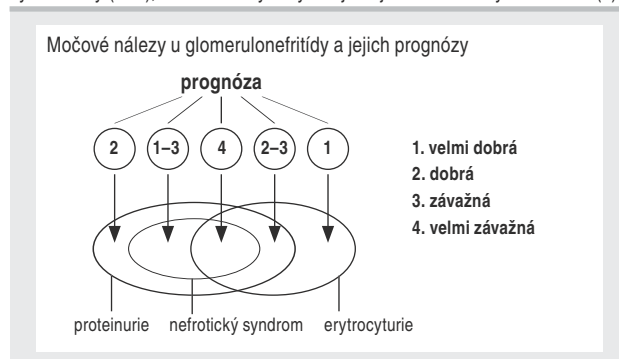
Obrázek 5. Membránová glomerulonefritida. Normální buněčnost glomerulu, ale silné ztlustění periferie kapilárních klíčků.



Obrázek 6. Fokálně-segmentární glomeruloskleróza. Skleróza hilové oblasti glomerulu. V ostatních částech glomerulu nejsou kapilární klíčky patologicky změněny.



Obrázek 7. Prognóza glomerulonefritidy v závislosti na močovém nálezu. Izolovaná erytrocyturie má velmi dobrou prognózu (1). Izolovaná proteinurie bez nefrotického syndromu je závažnějším nálezem (2). Prognóza glomerulonefritidy s kombinovanou proteinurií a erythrocyturií je tím závažnější, čím je nálezy masivnější (2–3). Prognóza nefrotického syndromu závisí na výši erythrocyturie. Nefrotický syndrom bez erythrocyturie je benigní (1), s mírnou erythrocyturií může být závažný (2–3), s masivní erythrocyturií je nejtěžším močovým nálezem (4).



RPGN anti-GBM typu je vůbec nejzávažnější GN. Etiologické činitele není znám. U poloviny nemocných anti-GBM protilátky zkříženě reagují s tkání plic za vzniku hemoragické plicní léze (Goodpastureův syndrom), která bezprostředně ohrožuje život pacienta. Diagnózu potvrdí nálezy cirkulujících anti-GBM protilátek a biopsie ledviny. Močový nálezy je často mírný, s nízkou proteinurií a erythrocyturií. Hypertenze bývá jen hraniční. Léčíme pulzními dávkami

metylprednisolonu (250 mg i. v. ordinujeme ihned při podezření na RPGN, nečekáme na výsledek dalších vyšetření), cyklofosfamidem a plazmaferézou na specializovaném pracovišti. Funkci ledvin se může podařit zachránit u 3/4 pacientů za předpokladu, že choroba byla rozpoznána včas, v pozdním oligurickém stadiu je reverzibilita ojedinělá.

Imunokomplexová forma RPGN je často součástí systémové choroby (lupus erythematosus, kryoglobulinémie, mikroskopická forma nodózní polyarteritidy) a tendence k jizvení ledvin je zde pomalejší. Močový nález bývá výraznější než u předchozího typu se sklonem k nefrotické proteinurii. Léčíme cyklofosfamidem a glukokortikoidy, plazmaferézu provádíme jen u rezistentních forem. Nejdříve se zlepšuje sérový kreatinin, proteinurie klesá pomalu, často vymizí teprve po několika letech.

RPGN s pozitivitou ANCA protilátek (4) má často charakter systémového onemocnění typu Wegenerovy granulomatózy. Kromě ledvin je nejčastěji postižen respirační trakt (vleokoucí se pansinusitidy, plicní infiltráty s krvavou expektorací), střední ucho, oko a klouby. Krvavá expektorace nebývá tak masivní, jako při Goodpastureově syndromu. Ledvinový nález je dán rychle klesající funkcí ledvin a různým stupněm proteinurie a erytrocyturie. Anémie se rozvíjí pomaleji než u anti-GBM GN. Diagnózu postavíme na základě přítomnosti ANCA protilátek a postižení ledvin spolu s poruchami dalších orgánů. Účinným lékem je cyklofosfamid v kombinaci s glukokortikoidy, vzhledem k častým relapsům je nutno tyto léky podávat dlouhodobě (1 rok). Pokud není onemocnění diagnostikováno včas, má závažnou prognózu, zahájíme-li však léčbu cyklofosfamidem ještě v období zachované ledvinové funkce, onemocnění se u 3/4 pacientů vyhojí.

Chronická GN je vleklé onemocnění s perzistujícími močovými abnormalitami, pomalým úbytkem glomerulární filtrace a s malou tendencí ke zhojení. Přesné zařazení umožní biopsie ledviny, ale močový nález nám rovněž umožňuje soudit na prognózu i na mikroskopické změny v ledvinách.

Chronické GN s dominující erytrocyturií. Jsou to nejčastější močové nálezy. Počet erytrocytů v moči kolísá a určíme ho nejpřesněji pomocí kvantitativního vyšetření tak, že ze 3hodinového sběru moči vypočteme počet erytrocytů, vyloučených do moči za jednu minutu (podle Hamburgra). Stupeň erytrocyturie, pokud není provázen proteinurií nebo má jen nízkou proteinurii (do 1 g/24 h) není ve vztahu k tíži onemocnění a prognóze a jde o relativně benigní nález. S narůstající proteinurií však stoupá prognostická závažnost erytrocyturie.

Nejčastější příčinou glomerulární erytrocyturie je *mesangiálně proliferativní GN*, kdy v imunofluorescenčním vyšetření nacházíme výlučně nebo nad ostatními imunoglobuliny převažující uložení imunoglobulinu A. Hovoříme tedy o *IgA nefropatii*. Postihuje až 3krát častěji muže než ženy a je onemocněním mladého a středního věku. U poloviny pacientů se při běžném respiračním infektu moč zbarví na několik hodin do červena v důsledku makroskopické erytrocyturie, která po několika hodinách nebo dnech vymizí (hovoří se

o „synfaryngitické hematurii“). Proteinurie obvykle nepřekročí 1,5 g/24 h a krevní tlak bývá jen mírně zvýšen (140/90 mmHg). Diagnózu stanovíme se značnou pravděpodobností z klinické prezentace a podporuje ji zvýšená sérová hladina imunoglobulinu A vyskytující se u poloviny pacientů. S určitostí však rozpoznáme onemocnění jedině bioptickým vyšetřením, indikaci však pečlivě zvážíme (včetně posudkového aspektu, např. u sportovců, u těžce pracujících). Onemocnění je často objeveno při preventivních prohlídkách jako mikroskopická erytrocyturie. Musíme však také myslet na hereditární nefritidu (anamnéza odhalí rodinný výskyt nefropatie a nedoslýchavost) a pečlivě vyloučit postglomerulární erytrocyturií. Léčba je symptomatická (5), spočívá hlavně ve snížení krevního tlaku až k normě a lékem první volby jsou inhibitory ACE. U pacientů s proteinurií vyšší než 3 g/24 hodin podáváme glukokortikoidy (prednison 30 až 60 mg/24 h) po několika měsících a sledujeme vývoj proteinurie. Podle některých studií lze progresi IgA nefropatie významně zpomalit podáváním rybího oleje (12 g/24 h v tobolkách), pojišťovny však tento lék hradí jen výjimečně. InG nefropatie může velmi vzácně probíhat pod obrazem rychle progredující GN a v tomto případě ji také tak léčíme (viz výše). Onemocnění recidivuje u 60 % pacientů v transplantované ledvině, zásadně však prognózu štěpu neovlivní.

Izolovanou erytrocyturií se projevuje tzv. *syndrom tenkých membrán*. V optické i v imunofluorescenční mikroskopii je nález zcela normální a teprve v elektronové mikroskopii je vidět ztenčení bazálních membrán glomerulárních kapilár. Obvykle jde o erytrocyturií různého stupně, zcela bez proteinurie, s normotenzí a benigní prognózou. Léčba není známa.

Alportův syndrom (6) je hereditární choroba projevující se často izolovanou erytrocyturií. Není to však pravidlem a u některým pacientů nebo v pozdní fázi onemocnění vystupuje do popředí proteinurie. K diagnóze nás přivede rodinná zátěž ledvinovou chorobou, percepční sluchová, vzácně oční porucha u pacienta nebo v rodině. Audiometrie je patologická u poloviny těchto pacientů. Léčba není známa, u proteinurických forem se (podle zatím nedoložených zpráv) osvědčuje cyklosporin.

Chronické glomerulonefritidy (glomerulopatie) s dominující proteinurií. Dominující proteinurie je závažnějším nálezem než dominující erytrocyturie a její morfologický podklad je rozmanitější. Nízká izolovaná proteinurie (do 3 g/24 h) mívá v polovině případů ortostatický charakter nebo aspoň ortostatickou akcentaci a u poloviny pacientů do 10 let vymizí. Může se však i zvýšit a nabýt progresivní ráz ve smyslu postupného úbytku ledvinové funkce. V biopsii nacházíme různé formy GN, většinou mírné (mesangiální hypercelularita, globální nebo segmentární skleróza některých glomerulů), terapeuticky nám však biopsie většinou nepomůže, ukáže však stupeň destrukce ledvinové tkáně. Nemusí jít jen o GN, překvapením může být převažující nebo výlučně poškození tubulů a intersticia. Léčíme jen symptomaticky.

Nefrotický syndrom s izolovanou proteinurií bez hematurie a bez hypertenze (spíše tendence k hypotenzí) je charakteristický pro bioptický obraz *nefrotického syndromu s minimálními změnami* (dříve označovaný jako lipoidní ne-

fróza). Diagnózu stanovíme z klinického obrazu. Biopsii proto provádíme jen u onemocnění rezistentních na léčbu. V mikroskopickém i imunofluorescenčním nálezu nacházíme normální glomeruly a teprve elektronová mikroskopie odhalí splnutí pedicul podocytů. Onemocnění typicky postihuje děti ve věku 3 až 6 let, později jeho incidence ubývá. Projeví se náhle vzniklými otoky až rozsahu anasarcky a vysokou proteinurií (10 a více g/24 h), která je obvykle selektivní (v moči jen albumin). Krevní tlak je v normě nebo nižší a erytrocyturie většinou zcela chybí. Proteinurie vymizí při léčbě prednisonem (60 mg/m²/24 h, nejvýše 80 mg/m²/24 h) u většiny pacientů do 2 až 4 týdnů (1), pro chorobu je však typický průběh v remisích a relapsech (které přicházejí u 2/3 pacientů). Opakované relapsy se léčí cyklofosfamidem (2 mg/kg/24 h). Prednison můžeme nahradit cyklosporinem, relapsy však jsou stejně časté, jako po prednisonu. Prognóza je většinou příznivá, frekvence relapsů se snižuje až postupně mizí. U některých pacientů se však objevují až do dospělosti. Onemocnění může přejít ve fokálně segmentární glomerulosklerózu.

Fokálně segmentární glomeruloskleróza se dnes považuje za nepříznivou variantu nefrotického syndromu s minimálními změnami. Obvykle se projeví nefrotickým syndromem s neselektivní proteinurií (zpočátku může být selektivní) a malou erytrocyturií (15 erytrocytů na zorné pole) a bývá tendence k hypertenzi. Bioptický obraz ukáže postižení jen některých glomerulů (fokální) ve smyslu sklerózy jejich částí (segmentární). Zbytek postiženého glomerulu vykazuje normální anatomii glomerulárních kapilár. Pokud se prezentuje nefrotickým syndromem, jde o onemocnění závažné. Ledvinové selhání se při perzistujícím nefrotickém syndromu rozvine u 40 % pacientů do 10 let. Ústup nefrotického syndromu se po kortikoidní léčbě dostaví jen u 1/4 pacientů. Lékem druhé volby je cyklosporin. K jeho podávání přistupujeme, jestliže proteinurie neustoupila po 3 až 4 měsících kortikoidní léčby.

Membranózní GN je klinicky nerozeznatelná od fokálně segmentární glomerulosklerózy, má ovšem zcela odlišnou patogenezi a morfologický obraz (viz výše). I zde nacházíme nefrotický syndrom s mírnou erytrocyturií (asi 15 erytrocytů na zorné pole) a mírnou hypertenzi. Proteinurie je obvykle od samého počátku neselektivní. Jde však o onemocnění starších až starých lidí a vždy musíme myslet na sekundární původ a vyloučit nádorové onemocnění, přítomnost virů hepatitidy B a C a možnou souvislost s podáváním preparátů zlata a penicilaminu. První léčebnou snahou je eliminovat antigen (extirpace nádoru, u hepatitid léčba alfa interferonem apod.). S imunosupresí vyčkáme asi 3 měsíce, protože tendence ke spontánnímu ústupu

je zřejmá zejména u žen. Poté u pacientů s nefrotickým syndromem nebo s klesající funkcí přistoupíme k imunosupresivní léčbě. Buď podáme kombinaci prednisonu s cyklofosfamidem (nebo jiným alkylkačním cytostatikem) nebo, podle posledních sdělení, léčíme cyklosporinem. Prezentuje-li se membranózní GN jen proteinurií bez nefrotického syndromu, imunosupresi nepodáváme.

Chronické GN projevující se kombinovanou proteinurií a erytrocyturií. Je-li tento nález výrazný (proteinurie nefrotického stupně s vysokou erytrocyturií), jde o závažný nález s bioptickým obrazem *membranózně proliferativní GN*. Tato forma GN bývá provázena vysokou hypertenzí (např. 180/110 mmHg) a sníženou a dále klesající funkcí ledvin. Proteinurie je téměř vždy neselektivní a časté je snížení C3 složky komplementu. Za 10 let po diagnóze je více než polovina pacientů ve stadiu chronického selhání ledvin. Jde o onemocnění vzácné, jeho incidence klesá a příznivý účinek imunosuprese ukáže teprve terapeutický pokus. Kontrolované léčebné studie u dospělých pacientů dosud chybí, při perzistujícím nefrotickém syndromu užíváme vysoké denní dávky prednisonu (60 mg/24 h) po řadu měsíců až roků. Při proteinurii bez nefrotického syndromu podáváme jen symptomatickou léčbu.

Základem léčby každé GN je snaha o potlačení symptomů, které ovlivňují vývoj funkce (2). Hypertenzi se snažíme nejen snížit, ale chceme ji normalizovat (130/80 mmHg). Lékem první volby jsou inhibitory ACE, které kromě ovlivnění systémového tlaku také snižují tlak uvnitř glomerulu a tím jej chrání před jizvením. Mají ovšem i odvrácenou tvář. Opatrnosti při jejich podávání je třeba zejména u starších lidí, u nichž při dehydrataci, kombinaci s diuretiky nebo nesteroidními antirevmatiky mohou způsobit akutní selhání ledvin. I u mladších pacientů je třeba po zahájení léčby sledovat sérovou hladinu kreatininu a nedopustit její výraznější vzestup (za přijatelný a reverzibilní se považuje nárůst sérového kreatininu o 1/4). Žádná skupina antihypertenziv není u GN kontraindikována. Další snahou je snížit proteinurii, třeba i nespecifickými zásahy. Lze toho dosáhnout opět inhibitory ACE, výjimečně, při velmi vysoké proteinurii, je můžeme kombinovat s indometacinem (až do 200 mg/den). Nebezpečí akutního selhání ledvin je zde ovšem značné a častá kontrola funkce nezbytná. Hyperlipidémie, častá u GN a zejména u nefrotického syndromu, může zrychlit postup GN. Proto je nutno dbát i na dietní opatření ev. podávat hypolipidemika. Při klesající funkci ledvin snižujeme přívod bílkovin v dietě na 0,5 g/kg/24 hodin. Ani ve stadiu normální glomerulární filtrace však nedoporučujeme vyšší příjem bílkovin než 1 g/kg/24 h, v případě nefrotického syndromu zvýšený o ztráty bílkovin močí.

Literatura

1. Bargman, J. M.: Management of minimal lesion glomerulonephritis. *Kidney int.* 1999, Suppl. 70, s. S3-S16.
2. Burgess, E.: Conservative treatment to slow deterioration of renal function: Evidence-based recommendations: *Kidney. int.* 1999, Suppl. 70, s. S17-S25.
3. Couser, W. G.: Glomerulonephritis. *The Lancet* 1999, 353, s. 1509-1515.
4. Falk, R. J., Nachman, P. H., Hogan, S. L., Jennette, J. C.: ANCA glomerulonephritis and vasculitis: a chapel hill perspective. *Seminars in Nephrol.* 2000, 20, s. 233-243.
5. Julian, B. A.: Treatment of IgA nephropathy. *Seminars in Nephrol.* 2000, 20, s. 277-285.

6. Kashtan, C. E.: Alport syndrome and thin glomerular basement membrane disease. *J. Am. Soc. Nephrol.* 1998, 9, s. 1736-1750.
7. Matoušovic, K., Rossmann, P.: Primary glomerulonephritis. Morphological and clinical aspects of diagnosis and prognosis. *Academia Praha*, 1994, 133 stran.
8. Nath, K. A.: The tubulointerstitium in progressive renal disease. *Kidney int.* 1998, 54, s. 992-994.
9. Scüick, O., Tesař, V., Teplan, V. a kol.: *Klinická nefrologie*, Medprint, 1995, 405 stran.
10. Šašinka, M., Korovinová, N., Gavrjušová, L. a kol.: *Glomerulonefritidy u dětí a mladistvých*. Osveta, Martin, 1990, 359 stran.