

NEFROTICKÝ SYNDROM

MUDr. Romana Ryšavá, CSc., prof. MUDr. Vladimír Tesař, DrSc., doc. MUDr. Miroslav Merta, CSc.

Klinika nefrologie, 1. LF UK a VFN, Praha

Podáváme přehled o epidemiologii, strukturálních změnách glomerulů, diagnóze, diferenciální diagnóze a terapeutických možnostech u nefrotického syndromu. Příčinou nefrotického syndromu je zvýšená permeabilita glomerulární kapilární stěny pro makromolekuly, způsobená změnami struktury glomerulární bazální membrány nebo podocytů a membrány mezi pedicelami podocytů. V současné době je stále více nových informací o podocytárních proteinech (nepfrin, podocin, α -aktinin 4) a jejich funkcích. Nových poznatků v této oblasti bude možno využít ke stanovení racionálního léčebného postupu v rámci léčby dědičných a imunitně podmíněných forem nefrotického syndromu. Při vyšetřování proteinurie se v řadě studií doporučuje stanovování poměru albumin/kreatinin či protein/kreatinin. Součástí vyšetřovacího algoritmu u nefrotického syndromu je stanovení diagnózy základního onemocnění ledvin, na jejímž podkladě lze racionálně uplatnit komplexní léčbu nefrotického syndromu zahrnující symptomatický přístup a léčbu základního onemocnění ledvin.

Klíčová slova: nefrotický syndrom, proteinurie, nepfrin, podocin, slit diaphragm.

NEPHROTIC SYNDROME

The review about epidemiology, structural changes in glomeruli, diagnosis, differential diagnosis and therapeutic possibilities in nephrotic syndrome is given. Increased glomerular permeability of the glomerular capillary wall for macromolecules caused by the changes of the structure of the glomerular basement membrane, or podocytes and slit diaphragm between foot processes of podocytes is the main cause of nephrotic syndrome. Recently new information about podocyte proteins (nepfrin, podocin, α -actinin 4) and their functions emerged. A deeper understanding of the pathogenesis of hereditary and immunologically based nephrotic syndrome is warranted for installing a rational management. The work-up in the nephrotic syndrome should involve the assessment of albumin-to-creatinine or protein-to-creatinine ratio. The evaluation of the glomerular disease form an integral part of the diagnostic algorithm of the nephrotic syndrome, which unables to fully profit from the complex management of the nephrotic syndrome, involving symptomatic treatment and the treatment of the glomerular disease.

Key words: nephrotic syndrome, proteinuria, nepfrin, podocin, slit diaphragm.

Úvod

Nefrotický syndrom (NS) je charakterizován nefrotickou proteinurií (u dospělých $>3,5\text{g}/24$ hodin, resp. $>50\text{mg}/\text{kg}$ hmotnosti a u dětí $>40\text{mg}/\text{m}^2/\text{h}$), hypoproteinémií (sérový albumin $<35\text{g}/\text{l}$), hyperlipidemií a periferními otoky. Velmi často se setkáváme také s lipidurií. Nefrotická proteinurie je způsobena zvýšenou propustností glomerulární kapilární stěny pro makromolekuly. NS se nemusí vyvinout u všech nemocných s nefrotickou proteinurií, zejména u mladších nemocných mohou být velké ztráty bílkovin do moči dlouhodobě kompenzovány zvýšenou jaterní proteosyntézou.

NS může u některých onemocnění glomerulů trvat jen několik týdnů a po terapeutické intervenci (nebo výjimečně spontánně) odeznít, u některých nemocných ale může být NS terapeuticky neovlivnitelný a trvat i mnoho let. NS ohrožuje nemocné zejména svými komplikacemi. Pacienti s terapeuticky refrakterním NS také zpravidla progredují do chronického selhání ledvin (CHSL).

Z hlediska období vzniku dělíme NS na vrozený (přítomný již při narození či do 3 měsíců od narození), infantilní (objevuje se v době mezi 3. a 12. měsícem věku) a adultní (většinou získaný na podkladě imunitně navozených onemocnění glomerulů či pozdní manifestace geneticky podmíněných NS) (3).

Epidemiologie

NS se může vyskytnout s různou pravděpodobností u jakékoli formy primárních či sekundárních glomerulonefritid (GN). Z primárních GN jsou příčinou NS nejčastěji neproliferativní typy GN – minimální změny glomerulů (MCN), fokální a segmentální glomeruloskleróza (FSGS) a membranózní glomerulonefritida (MGN); ze sekundárních GN – diabetická nefropatie (DN), amyloidóza ledvin a lupusová nefritida (LN).

Dle Českého registru renálních biopsií (RB) se NS vyskytuje u 36 % biopsovaných

nemocných s primární GN; v 16 % byla klinicko-histologická diagnóza MCN, v 11 % FSGS a v 9 % MGN. Je však zřejmé, že incidence NS je vyšší, jelikož je třeba zahrnout i nemocné se sekundárními GN, a navíc celá řada pacientů (zejména starších) zůstane nebiopsována (7).

Zastoupení jednotlivých glomerulopatií mezi příčinami NS se výrazně mění s věkem. U dětí mladších 10 let je ve více než 80 % příčinou NS MCN, zatímco u dospělých se MCN podílí na vývoji NS (bez DN) maximálně v 10–15 % případů. U nemocných starších 40 let je nejčastější příčinou NS (mimo DN) MGN (tabulka 1).

Tabulka 1. Etiologie nefrotického syndromu na podkladě primárních glomerulopatií v závislosti na rase a věku (dle Haas et al., Am. J. Kidney Dis., 1997; 30: 621–631)

	prevalence (%)				
	děti	mladí dospělí		dospělí středního a vyššího věku	
	< 15 let	běloši	Afro-američané	běloši	Afro-američané
NS s minimálními změnami	78	23	15	21	16
FSGS	8	19	55	13	35
membranózní nefropatie	2	24	26	37	24
MPGN	6	13	0	4	2
jiné glomerulopatie	6	14	2	12	12
amyloidóza	0	5	2	13	11

NS – nefrotický syndrom, FSGS – fokálně segmentální glomeruloskleróza, MPGN – membranoproliferativní glomerulonefritida

Mechanismus proteinurie

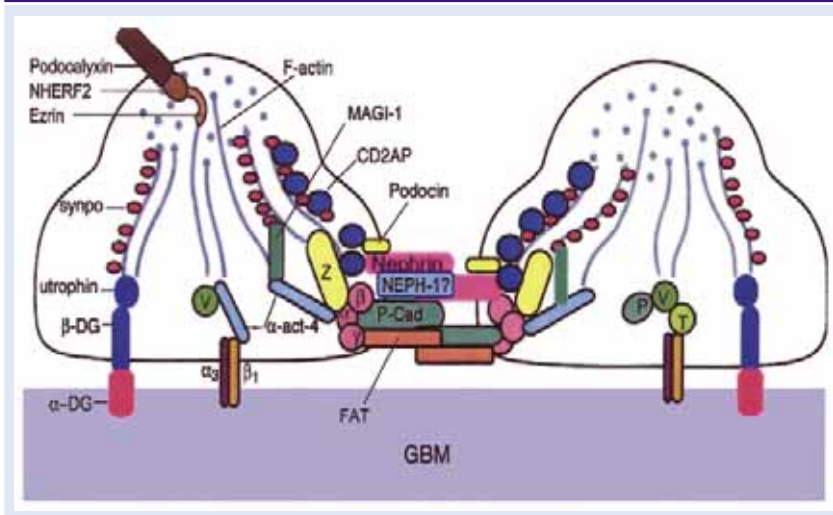
Příčinou velké proteinurie je zvýšená permeabilita glomerulární kapilární stěny pro makromolekuly. Glomerulární kapilární stěna je tvořena fenestrovanými endoteliemi, glomerulární bazální membránou (GBM) a glomerulárními epitelovými buňkami (podocyty). Podocyty vybihají proti glomerulární bazální membráně ve výběžky (pedicely). Štěrbiny mezi pedicelami, kterými prochází většina glomerulárního filtrátu, jsou překryty tenkou membránou (slit diaphragm), jejíž struktura byla objasněna teprve nedávno. Filtrace molekul skrze glomerulární kapilární stěnu je omezoována zejména jejich velikostí a nábojem. Glomerulární kapilární stěna omezuje filtraci molekul s molekulovou hmotností větší než 10 kDa; molekuly větší než 40–50 kDa (tedy zhruba velikosti albuminu) glomerulární kapilární stěnou prakticky neprocházejí. Bílkoviny, které mají obvykle negativní náboj, jsou odpuzovány negativním nábojem, nalézajícím se uvnitř GBM (především proteoglykany tvořené heparan sulfátem) či na povrchu glomerulárních endoteliálních či epitelálních buněk (především sialoproteiny). Slit diaphragm představuje pro bílkoviny bariéru především z hlediska jejich velikosti. V posledních letech přibýlo mnoho nových informací o podocytních proteinech (obrázek 1). Mutace základního strukturálního proteinu membrány mezi výběžky podocytů, nefrinu, je příčinou kongenitálního NS finského typu, mutace jiných podocytních proteinů, např. podocinu a alfa-aktininu-4 mají za následek kongenitální FSGS (tabulka 2).

Poškození podocytů ovlivňuje selektivní propustnost glomerulární kapilární stěny. V místech, kde dochází k splynutí (fúzi) pedicel podocytů, je filtrace snížena, přičemž k masivnímu průniku makromolekul do močového prostoru Bowmanova pouzdra dochází v místech, kde jsou podocyty zcela odděleny od GBM. Vedle mechanismu proteinurie, vzniklého následkem abnormální stavby či narušení GBM, tak stále zřetelněji vystupuje do popředí i další mechanismus proteinurie podložený poškozením či narušením epitelálních buněk.

Mechanismus masivní proteinurie je zřejmě u jednotlivých primárních glomerulopatií poněkud odlišný (9).

- V patogenezi NS na podkladě MCN a FSGS se již dlouho předpokládá účast cirkulujícího permeabilního faktoru produkovaného T lymfocyty.
- Sporadické formy FSGS je možné rozdělit na 3 typy: FSGS s mutacemi genů některých podocytních proteinů (podocinu, α -aktininu a dalších), FSGS s nadprodukcí permeabilního faktoru (faktorů) a FSGS s deficitem inhibitorů permeabilních faktorů. Je zřejmé, že takovéto dělení by

Obrázek 1. Schéma uspořádání proteinů v podocytech



Tabulka 2. Klinické jednotky spojené s geneticky navozeným nefrotickým syndromem

kongenitální NS finského typu (nefrin – chromozom 19q13.1 – hlavní protein tzv. „slit diaphragm“ mezi podocyty na zevní straně glomerulární bazální membrány)
FSGS AD typu (α -aktinin 4 – chromozom 19q13 – součást cytoskeletu podocytů)
FSGS AR typu (podocin – chromozom 1q25-31 – integrální membránový protein specifický pro podocyty)
difúzní mesangiální skleróza
difúzní mesangiální skleróza v rámci Denys-Drashova syndromu (kombinace s mužským pseudohermafroditismem a Wilmsovým tumorem)
sekundární formy vrozeného NS:
vrozená syphilis (membránózní GN)
kongenitální toxoplazmóza (FSGS a mesangiální proliferace)
Galloway syndrom (FSGS, mikrocefalie, mentální retardace, hiátová hernie)
vrozená CMV, rubeola, HIV

FSGS – fokálně segmentální glomeruloskleróza, NS – nefrotický syndrom

mohlo mít zásadní terapeutické dopady. Imunosuprese je patrně na místě pouze u nemocných s nadprodukcí permeabilního faktoru, u nemocných s deficitem inhibitorů by byla vhodná jejich substituce.

- U MGN, charakterizované primárně subepiteliálním ukládáním imunitních depozit, se předpokládá, že k poškození podocytů dochází v důsledku lokální aktivace komplementu s tvorbou membranolytického komplexu C5b-C9.
- U membranoproliferativní glomerulonefritidy jsou imunitní komplexy přítomny nejen v mesangiu, ale také mezi endoteliálními buňkami a GBM (subendoteliálně). Ukládání cirkulujících imunitních komplexů způsobuje lokální aktivaci komplementu a tvorbu chemotaktických látek; následná zvýšená aktivace adhezních molekul na endoteliálních buňkách vede přes infiltraci glomerulů neutrofilů a monocytů (spojené s lokální tvorbou reaktivních forem kyslíku a proteáz) k poškození GBM.
- U pacientů s LN se můžeme setkat s histologickým obrazem MGN (typ V) i proliferativní glomerulonefritidy (LN class III a IV). U proliferativní LN se subendoteliálními depozity se předpokládá významná role

vazby kationických nukleozomů na převážně negativně nabitě struktury GBM.

- Příčinou NS u diabetické nefropatie je strukturální poškození GBM a mesangia, pravděpodobně zejména v důsledku neenzymatické glykace proteinů. Další změny glomerulů a poškození tubulointericiálních struktur urychlují progresi DN do stadia CHRI.
- U Alportova syndromu, který je nejvýznamnějším dědičným glomerulárním onemocněním, je postupný vývoj závažné proteinurie a NS nejčastěji vázán na abnormální stavbu α 5 řetězce kolagenu IV, uplatňující se zvýšenou propustností GBM pro bílkoviny.

Klinický obraz onemocnění

Součástí NS jsou kromě laboratorních změn (proteinurie, hypoproteinemie, hyperlipidemie) i otoky a někdy až anasarka. Vzniku otoků do určité míry brání transkapilární onkotický tlak. Je to rozdíl onkotických tlaků v plazmě a v intersticiu (zde je udržován určitým množstvím albuminu). V případě progredujícího poklesu intersticiálního tlaku a překročení kapacity lymfatické drenáže pak dochází ke vzniku otoků.

Další klinické projevy jsou již zpravidla projevy komplikací NS (např. trombózy, infekce). Závažný NS, refrakterní na léčbu, je obvykle provázen postupným vývojem chronické renální insuficience (CHRI) a progresí nemoci do stadia CHSL. Průběh NS může být v případě systémového onemocnění významně ovlivněn přítomností extrarenálních projevů, případně nežádoucími účinky podávané léčby.

Závažnou komplikací NS představují tromboembolické příhody. Jejich příčina je multifaktoriální (hyperkoagulační stav, zvýšená agregabilita destiček, působení některých léků, jako jsou kortikosteroidy a diuretika atd.). Žilní trombózy se vyskytují u NS podstatně častěji než trombózy arteriální. Relativně specifickým (a často obtížně diagnostikovatelným) projevem NS je trombóza renální žíly. Trombózy se vyskytují podstatně častěji u dospělých nemocných než u dětí.

Infekce (zejména bakteriální) mohou rovněž komplikovat průběh NS, přičemž jejich závažnost se projevuje především u dětí. Na zvýšeném výskytu infekčních komplikací u NS se uplatňují příčiny fyzikální (hromadění tekutin v serózních dutinách), defektní imunitní odpověď (snížené koncentrace IgG), účinek podávaných imunosupresivních léků, malnutrice, přítomnost kanylí atd.

Porucha metabolismu lipidů se projevuje především hypercholesterolemií, jejíž koncentrace negativně koreluje s koncentrací sérového albuminu. Porucha metabolismu lipidů má však komplexní charakter, projevující se změnami tvorby a degradace některých lipidových složek a spektra lipidů. U části nemocných s refrakterním NS, provázeným výraznou hypercholesterolemií, se může vyvinout akcelerovaná ateroskleróza či mohou vzniknout kardiovaskulární komplikace (např. infarkt myokardu) i u mladých nemocných (8).

Malnutrice a katabolický stav se mohou vyvinout jako závažná komplikace dlouhodobě probíhajícího NS. Příčinou nejčastěji bývá kombinace zvýšených ztrát bílkovin močí, neuspokojivého nutričního příjmu (včetně bílkovinné složky) a případně poruch zažívacího traktu.

U nemocných s NS se do moči ztrácí i značné množství bílkovin, které hrají více či méně důležitou roli v transportu hormonů, vitaminů, stopových prvků, kovů a léků (např. ztráty transferinu do moči mohou vést k významné anémii u nemocných s NS). Klinické dopady bývají jen výjimečně závažného charakteru.

Vztah mezi proteinurií a vývojem CHRI je v současné době intenzivně studován. Dnes je již zřejmé, že proteinurie není pouze ukazatelem závažnosti onemocnění ledvin a že závažná proteinurie se klinicky neprojevuje pouze vývojem NS, avšak že samotná protei-

nurie navozuje či urychluje vývoj CHRI. U nemocných s terapeuticky neovlivitelným NS je v časovém horizontu 5–10 let vysoké riziko vývoje CHSL.

Pokud je podkladem NS onemocnění ledvin mající charakter sekundární glomerulopatie, mohou být extrarenální projevy základního onemocnění ledvin velmi pestré (např. kožní nebo kloubní projevy u systémového lupus erythematoses).

Klinický obraz NS může být významně ovlivněn nežádoucími účinky podávané léčby, zvláště imunosupresivní (např. porucha kostního metabolismu v důsledku léčby kortikosteroidy).

Diagnostika

Základním diagnostickým kritériem NS je přítomnost velké proteinurie, která se může pohybovat v širokém rozmezí od 3,5 g do více než 20 g/24 hodin. Proteinurie může být selektivní (tzn. jde převážně o albuminurii – tento nálezn je příznačný pro NS na podkladě MCN), častěji ale bývá neselektivní (v moči jsou přítomny i proteiny s větší molekulou, např. imunoglobulin G). U nemocných se sníženou funkcí ledvin je proteinurie prakticky vždy neselektivní. V poslední době se k monitoraci vývoje proteinurie využívá poměr vylučování albuminu (proteinů) k vyloučenému kreatininu (poměr albumin/kreatinin či poměr protein/kreatinin). Toto vyšetření nezatežuje nemocné celodenním sběrem moči (jde o vyšetření ranního vzorku moči) a za standardních podmínek ve stabilizovaném stavu nás dostatečně informuje o závažnosti proteinurie. S vývojem CHRI dochází i u nemocných s refrakterním NS obvykle (ale ne vždy) k poklesu proteinurie.

Hypoproteinemie a hypalbuminemie může být jen mírná nebo výrazná, v závislosti na velikosti proteinurie, jejím trvání, věku nemocného a přítomnosti dalších onemocnění, která mohou ovlivňovat jaterní proteosyntézu (nemoci jater, tumory, sepse, aj.). U většiny nemocných (zejména u nemocných s neselektivní proteinurií) lze rovněž prokázat výrazné snížení sérového IgG. Pro NS je příznačná výrazná hypercho-

lesterolemie doprovázená obvykle i zvýšením sérových triacylglyceridů. Trombotická diatéza se u pacientů s NS obvykle neprojevuje změnami běžných koagulačních parametrů, u části nemocných lze však pozorovat zvýšené hladiny plazmatického fibrinogenu či snížené hladiny některých antikoagulačních proteinů, např. antitrombinu III.

Ledvinné funkce mohou být v normálním rozmezí či snížené, u nemocných s refrakterním NS dochází k postupnému poklesu glomerulární filtrace.

Samotná diagnostika plně vyjádřeného NS je (při znalosti klíčové informace o vývoji proteinurie jakožto základního patogenetického mechanismu spouštějícího NS) poměrně snadná (tabulka 3). Složitější z hlediska diferenciální diagnostiky je stanovení nozologické jednotky vyvolávající NS. Anamnestické údaje, fyzikální vyšetření, laboratorní nálezy a celkový klinický obraz mohou v různé míře přispět k odhadu základního onemocnění ledvin podmiňujícího vznik NS, přesné diagnostické zařazení však umožňuje teprve histologický nálezn vzorku tkáně získané při RB. Výjimku tvoří především děti starší dvou let, u kterých je nejčastější příčinou NS nefrotický syndrom s minimálními změnami glomerulů, obvykle dobře odpovídající na léčbu kortikosteroidy, a provedení RB je možno omezit na případy, které na tuto terapii nereagují.

Léčba

Léčbu NS lze rozdělit na symptomatickou a specifickou. Cílem symptomatické léčby je zmírnit hyperhydrataci, snížit riziko trombotických a infekčních komplikací, zpomalit vývoj akcelerované aterosklerózy a zamezit vývoji katabolismu (2, 10).

V léčbě otoků a hyperhydratace používáme vedle omezení příjmu tekutin a restrikce příjmu NaCl především klíčová diuretika (obvykle furosemid). Vzhledem k jejich změněné farmakokinetice (furosemid je v cirkulaci vázán na albumin; při hypalbuminemii se zvyšuje jeho distribuční prostor) je někdy nutné podávat je ve vyšších dávkách, v častějších

Tabulka 3. Algoritmus diagnostiky a léčby NS

Diagnostika	Léčba
stanovení diagnózy NS (klinický obraz, laboratorní vyšetření)	Symptomatická léčba: - omezení NaCl, tekutin - diuretika, přístrojová ultrafiltrace, embolizace ledvin - ACEI, ACEI + ARB - antikoagulační léčba - léčba dalších komplikací NS (CHRI)
stanovení diagnózy GN (histologický nálezn při RB)	
Odlišení sekundárních GN a primárních GN (klinický obraz, laboratorní vyšetření, ev. histologický nálezn při RB)	Specifická léčba: - sekundární GN (léčba základního procesu) - primární GN (imunosupresivní léčba)
NS – nefrotický syndrom; RB – renální biopsie; GN – glomerulonefritida; ACEI – blokátory angiotenzin konvertujícího enzymu; ARB – antagonisté AT1 receptoru pro angiotenzin II; CHRI – chronická renální insuficience	

intervalech či kontinuálně. Výhodná může být také sekvenční diuretická léčba (kombinace diuretik působících na více místech nefronu, např. osmotického, thiazidového a kličkového diuretika). U hyperhydratovaných nemocných refrakterních na diuretickou léčbu je možno odstranit nadbytečnou tekutinu přístrojovou ultrafiltrací. U nemocných s výraznější hypalbuminemií (albumin nižší než 25 g/l) je na místě jako prevence trombóz antiagregační léčba (kyselina acetylosalicylová v dávce 75–200 mg/den). U nefrotických nemocných, kteří již prodělali trombotickou příhodu, se doporučuje dlouhodobá antikoagulační léčba. Výrazná, déle trvající hypercholesterolemie by u pacientů s NS refrakterním na léčbu měla být léčena statiny v postupně se zvyšující dávce. Nemocní s NS jsou náchylnější k vývoji rabdomyolýzy po terapii statiny, a to zejména tam, kde současně podáváme léčbu fibráty či cyklosporinem A.

Specifickou léčbu NS představuje účinná léčba základního onemocnění ledvin, které NS vyvolalo. Základním diagnostickým úkolem je proto stanovení typu renálního onemocnění (provedení RB). V další fázi je třeba odlišit onemocnění, která mají podobu izolovaného renálního postižení (primární glomerulonefritidy), od nemocí, která jsou systémového charakteru (sekundární glomerulonefritidy). U sekundárních GN je cílem léčby stabilizovat základní onemocnění (např. uspokojivou kompenzaci diabetu v případě NS podmíněného DN), dosáhnout jeho remise (imunosupresivní léčba u systémového lupusu, léčba kortikosteroidy, cytostatiky či autologní transplantací kostní dřeně v případě AL amyloidózy) či odstranit vyvolávající příčinu (např. útlum zánětlivého stavu v případě AA amyloidózy, odstranění tumoru či infekce v případě sekundární MGN, redukce hmotnosti v případě některých forem sekundární FSGS apod.). U primárních GN lze dosáhnout různého stupně remise NS imunosupresivní léčbou. Léčba jednotlivých typů chronické GN by měla být založena na terapeutických režimech (medicíny založené na důkazech) s definovanou délkou léčby. Ačkoli je základním pilířem v léčbě NS u většiny imunitně podmíněných chorob podávání kortikosteroidů, může být v některých situacích indikována kombinovaná imunosupresivní léčba, využívající dnes již standardní (alkylační látky – cyklofosamid a chlorambucil, cyklosporin) či některé novější imunosupresivní látky.

Součástí léčby nefrotického syndromu je rovněž kontrola krevního tlaku s cílovými

hodnotami nižšími než u běžné populace. U pacientů s chronickou GN a proteinurií vyšší než 1 g/24 hodin by měl být cílový krevní tlak nižší než 125/75 mmHg. Léky první volby jsou inhibitory angiotenzin konvertujícího enzymu (ACEI) a antagonisté AT1 receptoru pro angiotenzin II (ARB), které jsou pro svůj antiproteinurický účinek indikovány i u proteinurických pacientů s normálním krevním tlakem (4, 11). Duální blokáda systému renin-angiotensin podáváním kombinace ACEI a ARB má podle některých studií aditivní efekt na snížení proteinurie (nebo mikroalbuminurie) a zpomalení progresu CHRI (5, 6). Kontrola krevního tlaku může být u pacientů s chronickou GN obtížná, vzhledem k časté absenci nočního poklesu krevního tlaku je vhodné upravovat léčbu dle nálezu získaného při 24-hodinové ambulantní monitoraci krevního tlaku.

U pacientů s rozvíjející se CHRI je nutné včas zahájit léčbu dalších přidružených komplikací (aktivní metabolity vitamínu D, kalcium, alkalizace, erytropoetin, aj.) a při progresi chronické renální insuficience včas zahájit přípravu na náhradu funkce ledvin (1).

U částí nemocných s refrakterním NS, u kterých nelze dosáhnout remise jinými prostředky (nejčastěji na podkladě AA amyloidózy ledvin či primární FSGS), je indikována jako „rescue“ terapie oboustranná embolizace ledvin. Tento zákrok bývá proveden v takové fázi onemocnění, ve které je zřejmé, že další trvání NS ohrožuje nemocného na životě.

Prognóza

Neléčitelný NS, refrakterní na imunosupresivní léčbu, ohrožuje nemocné z hlediska

vývoje renálních a extrarenálních komplikací a zvýšené mortality.

Riziko vývoje CHSL je u pacientů s NS refrakterním na léčbu obvykle vysoké (např. u FSGS vyvine terminální selhání ledvin do 10 let cca 50% nemocných, u MGN cca 33% nemocných, u nefrotických nemocných s DN vyvine CHSL do 10 let více než polovina nemocných). Nefrotická proteinurie je známkou špatné prognózy i u některých dalších GN, kde se vyskytuje poměrně vzácně (např. IgA nefropatie) (2).

Závěry

V posledních letech byly získány nové poznatky o struktuře a funkci podocytů a mechanismech zvýšené permeability glomerulární kapilární stěny pro makromolekuly. Upřesnění patogenetických mechanismů proteinurie se pravděpodobně uplatní v rámci diagnostiky a léčby některých typů NS. Lze předpokládat, že pacienti s geneticky podmíněnými formami FSGS nebudou v budoucnu neúčelně vystavováni léčbě imunosupresivy. Naopak u nemocných se sporadickými formami FSGS by mohla k nastolení racionální léčby některých forem NS přispět identifikace cirkulujících permeabilních faktorů, event. jejich inhibitorů. Včasná diagnostika NS s upřesněním diagnózy základního glomerulárního onemocnění umožňuje poskytnout nemocným s NS komplexní léčbu, která snižuje riziko renálních i extrarenálních komplikací NS.

*S podporou výzkumného záměru
MSM 0021620806*

Literatura

1. Castellino P, Cataliotti A. Changes of protein kinetics in nephrotic patients. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care.*, 2002; 5(1): 51–54.
2. Cattran D, et al. Management of Glomerulonephritis. *Kidney Int.*, 55, 1999; (Suppl. 70): S-1–S-62.
3. Davison A, et al. *Oxford Textbook of Clinical Nephrology*, 2nd Edition, Oxford Medical Publications, Oxford, 1998: 359–719.
4. Hilgers KF, Dotsch J, Rascher W, Mann JF. Treatment strategies in patients with chronic renal disease: ACE inhibitors, angiotensin receptor antagonists, or both? *Pediatr Nephrol.*, 2004; 19 (9): 956–961.
5. Mogensen CE, Neldan S, Tikkanen I, Oren S, Viskoper R, Watts RW, Cooper M. for the CALM study group. Randomised controlled trial of dual blockade of renin-angiotensin system in patients with hypertension, microalbuminuria, and non-insulin dependent diabetes: the candesartan and lisinopril microalbuminuria (CALM) study. *BMJ*, 2000; 321: 1440–1444.
6. Nakao N, Yoshimura A, Morita H, Takada M, Kayano T, Ideura T. Combination treatment of angiotensin-II receptor blocker and angiotensin-converting-enzyme inhibitor in non-diabetic renal disease (COOPERATE): a randomized controlled trial. *Lancet*, 2003; 361: 117–124.
7. Rychlík I, Jančová E, Tesář V, Kolský A, Lacha J, Stejskal J, Stejskalová A, Dušek J, Herout V. The Czech registry of renal biopsies. Occurrence of renal diseases in the years 1994–2000. *Nephrol Dial Transplant.*, 19(12), 2004: 3040–3049.
8. Silva JM, Oliveira EA, Marino VS, Oliveira JS, Torres RM, Ribeiro AL, Simal CJ, Ribeiro MC. Premature acute myocardial infarction in a child with nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol.*, 2002; 17 (3): 169–172.
9. Tesář V, Zima T, Kalousová M. Novinky v patogenезi nefrotického syndromu. *Sborn lék.*, 103, 2002; 3: 379–395.
10. Tesář V. Nefrotický syndrom. *Lékařské listy*, 2003; 31: 7–10.
11. Wong J, Patel RA, Korey PR. The clinical use of angiotensin-converting enzyme inhibitors. *Prog Cardiovasc Dis.*, 2004; 47 (2): 116–130.