

PACIENT S PROTEINURIÍ, LÉČBA

MUDr. Jiří Žabka, CSc.

I. interní klinika 3. LF UK a FNKV, Praha

V přehledovém článku jsou probrány jednotlivé typy proteinurie a jejich klinický význam. Je pojednáno o významu jednotlivých laboratorních metod stanovení proteinurie, probrána klinická praxe a adekvátní léčba.

Klíčová slova: proteinurie, klinický význam proteinurie, léčba proteinurie.

A PATIENT WITH A PROTEINURIA, THE TREATMENT

Survey article about particular clinical significance of proteinuria. Laboratory methods, clinical practice and treatment are involved.

Key words: proteinuria, clinical significance of proteinuria, proteinuria treatment.

Interní. Med. 2008; 10 (2): 62–63

Fyziologické principy

Za **normálních** okolností se filtruje přes glomerulokapilární stěnu (GKS) – z krve do moči – jen minimum makromolekul. Jedná se o nízkomolekulární proteiny a albumin. Toto minimální množství profiltrovaných proteinů je téměř kompletně reabsorbováno epitelem proximálního tubulu a degradováno na peptidy a aminokyseliny. Recentně bylo zjištěno, že část proteinu (i v intaktní podobě) může být zpětně vstřebávána do krevního oběhu.

Odpad proteinu v definitivní moči zdravého člověka v průměru kolísá mezi 40–80 mg za den, z toho je jen 10 mg albuminu. První pozorovatelnou patologickou změnou bývá zvýšení podílu albuminurie. Za normální je považována ještě ztráta proteinu do 150 mg/24 h.

Typy proteinurie – (klinický význam)

Rozeznáváme 3 typy **proteinurie (PU)**:

- glomerulární
- tubulární
- preglomerulární („overflow“).

Glomerulární proteinurie je výrazem zvýšeného prostupu makromolekul (zejména albuminu) přes GKS a je senzitivním markerem poškození glomerulů.

Tubulární proteinurie je důsledkem nedostatečné resorpce nízkomolekulárních proteinů v proximálním tubulu. Bývá považována za projev tubulointersticiálního poškození, dle recentních názorů však může být i výrazem zahlcení transportních mechanismů při proteinurii/albuminurii glomerulárního původu.

Preglomerulární („overflow“) proteinurie je nejčastěji výrazem nadprodukce lehkých řetězců imunoglobulinů při mnohočetném myelomu.

Proteinurie je odpad bílkoviny do moči přesahující 150 mg/24 hod. Je zřejmé, že v počátečních fázích renálních onemocnění bývá ztráta proteinu menší a bývá tvořena převážně albuminem.

Fyziologicky se do moči ztrácí méně než 30 mg albuminu/24 hod. (20 µg/min).

Za **mikroalbuminurii** označujeme odpady albuminu mezi 30–300 mg/24 hod. (20–200 µg/min). Mikroalbuminurie bývá výrazem počáteční fáze diabetické nefropatie (ale i jiných nefropatií) a srdečního selhávání.

Nad 300 mg/24 hod. (200 µg/min) hovoříme o **manifestní proteinurii** (nebo nesprávně o „makroalbuminurii“). Na této kvantitativní úrovni jde především o ztráty téměř čistého albuminu.

Průkaz proteinurie – (klinický význam používaných laboratorních metod)

PU může být náhodným nálezem při vyšetření moči **testačním proužkem** (dipstick) u asymptomatického nemocného. Je třeba zdůraznit, že tyto proužky registrují zejména **albumin** a pozitivní výsledek zaznamenáváme od hodnot PU 300–500 mg/24 hod. Toto vyšetření spolehlivě nezachytí tubulární nebo preglomerulární proteinurii a je výrazně ovlivněno úrovní diurézy a koncentrací moči.

Specializované testační proužky (Clinitek Microalbumin Dipsticks nebo Micral Test II strips) registrují semikvantitativně i nižší hodnoty albuminu v pásmu mikroalbuminurie. Z podstaty věci jde vždy jen o **orientační** vyšetření.

Orientační semikvantitativní metodou je též zkouška **s kyselinou sulfosalicylovou**, která však registruje **všechny** přítomné **proteiny** (pozitivní test s kyselinou sulfosalicylovou a negativní výsledek s testačním proužkem např. vyvolá podezření na preglomerulární proteinurii při myelomu apod.).

Pro **kvantitativní stanovení albuminurie nebo proteinurie** je zlatým standardem vyšetření ve sběru moči/24 hodin, který však musí být přesný (kompletní).

Alternativou je stanovení poměru koncentrace albuminu ke kreatininu nebo proteinu ke kreatininu (mg/mg) v náhodném vzorku moči. Hodnota výsledného poměrného čísla by měla vcelku přesně odpovídat

albuminu nebo proteinu (v gramech) vyloučeného močí za den (po přepočtu na 1,73 m² tělesného povrchu). Měříme-li kreatinin v mmol/l, je třeba pro výpočet použít formuli: PU (g/24 h) = albumin (protein) v mg/dl vynásobíme 0,088 a pak vydělíme hodnotou koncentrace kreatininu v moči v mmol/l (pro kreatinin platí 1 mg/dl = 0,088 mmol/l).

Výrazně podhodnocené hodnoty proteinurie získáme u svalnatých mužů, černochů, nadhodnocené u kachektických jedinců, v renální insuficienci apod.

Pro určení závažnosti a prognózy renálních chorob a pro sledování jejich vývoje je z laboratorních metod nejužitečnější a nejpřesnější **elektroforéza bílkovin v moči** či lépe **kvantitativní stanovení vhodných („indikátorových“) bílkovin v moči** – to nám umožní topografické upřesnění renální léze, které zpřesní a doplní nálezy získané při renální biopsii.

Pomocí těchto metod lze dobře rozlišit tyto základní typy proteinurie:

- **glomerulární – selektivní** (albumin + jen stopy ostatních proteinů)
- **glomerulární – neselektivní** (přítomny všechny plazmatické proteiny)
- **tubulární** – přítomny jen nízkomolekulární proteiny (alfa1-mikroglobulin, beta2 – mikroglobulin, retinol vázající protein, lehké řetězce imunoglobulinů)
- **postrenální** – prokazujeme přítomnost alfa2 makroglobulinu či apolipoproteinu A1.

Klinické dopady

Při zjištění proteinurie je třeba specifikovat:

- jaká je celková ztráta bílkoviny do moči (za den či poměr protein/Kr)
- za jakých okolností dochází ke ztrátám bílkovin do moči
- jaký druh bílkoviny nalézáme v moči
- zda jde o izolovanou proteinurii či současnou hematurii (v rámci tzv. aktivního sedimentu).

Odpovědi na tyto otázky jsou základem pro následné diferencially diagnostické úsilí.

Nemocní s **izolovanou malou proteinurií** (méně než 1–2 g/24 hod.) mají obvykle benigní formu nefropatie se stabilní renální funkcí a dobrou prognózou (většinou není nutná biopsie ani specifická, např. imunosupresivní léčba).

Dobrou prognózu mají zejména nemocní s **přechodnou (tranzientní) PU do 2 g/24 hod.**, např. při teplotách a po tělesné námaze. V moči nacházíme albumin a nízkomolekulární proteiny, což svědčí pro poruchu glomerulární permeability (albumin) i současné snížení reabsorpce nízkomolekulárních proteinů v proximálním tubulu. Obojí zřejmě souvisí s angiotenzinem II a/nebo noradrenalinem indukovanou **přechodnou** změnou intrarenální hemodynamiky.

Podobný podklad má zřejmě i **ortostatická PU**, vyskytující se pouze do 30. roku věku, a i **perzistující PU** v rámci chronické kardiální insuficience.

Tyto nálezy nevyžadují nefrologickou léčbu a ani pravidelnou dispenzarizaci.

Malá izolovaná PU (do 2 g/24 hod.) může být součástí primární glomerulopatie (např. fokálně segmentální glomerulosklerózy (FSGS), IgA glomerulopatie, membranózní glomerulonefritidy) nebo sekundární glomerulopatie (diabetické, lupoidní či hypertenzivní benigní nefrosklerózy).

Neléčení nemocní s **velkou „nefrotickou“ PU > 3–5 g/d** (zejména při plně vyjádřené nefrotickém syndromu) často rychle progredují do chronického renálního selhání. Výjimkou je syndrom minimální léze (charakterizovaný selektivní glomerulární proteinurií a dysfunkcí podocytů) s dobrou prognózou, zejména při léčbě kortikoidy.

U **dospělých** nemocných s **neselektivní glomerulární PU** bývá renální biopsie často nezbytná (až ve 30 % případů je příčina v systémovém postižení – diabetes mellitus, lupoidní nefritida, amyloidóza), asi u třetiny nacházíme membranózní glomerulonefritidu, u čtvrtiny FSGS – se stoupající incidencí.

S přibývajícím věkem stoupá incidence zejména amyloidózy a FSGS. Prognóza je závislá na typu léze, její reakci na léčbu a výskytu případných komplikací nefrotického syndromu (např. katabolizmu, tromboembolizmu, infekcí a dalších).

Naopak u **dětí** do 10 let věku je v 90 % případů příčinou masivní selektivní PU – tzv. lipidní nefróza, většinou kortikosenzitivní, s dobrou prognózou, biopsie nebývá indikována.

Příměs tubulárních nízkomolekulárních proteinů v moči při nefrotické proteinurii bývá (i přes absenci

prokazatelného tubulárního postižení v biotickém vzorku) často spojena s kortikorezistentním typem nefrotického syndromu s nepříznivou prognózou.

Léčba proteinurie

Nemocní s přechodnou (tranzientní) proteinurií do 2 g/d, ortostatickou proteinurií a perzistující proteinurií v rámci chronického kardiálního selhání nevyžadují žádnou specifickou nefrologickou léčbu.

U nemocných s **dlouhodobou malou izolovanou proteinurií do 2 g/d** zjistíme nejprve o jaký typ proteinurie se jedná. Při glomerulární **selektivní** proteinurii uvažujeme o vaskulární (hypertenzivní) nefroskleróze, přetížených glomerulech (např. při obezitě), sekundární FSGS či o počáteční fázi diabetické nefropatie. Renální biopsii primárně **neindikujeme** a uvažujeme o ní jen při progresivním průběhu onemocnění.

Primárně normalizujeme krevní tlak (TK) tak, abychom dosáhli **renoprotektivních** hodnot, tj. 110/70 až 120/80 mmHg. Upřednostňujeme anti-hypertenziva s aditivním renoprotektivním a anti-proteinurickým efektem, tj. inhibitory angiotenzin konvertujícího enzymu – **ACEi** a blokátory receptoru pro angiotenzin II – **sartany** – a to samostatně nebo účinněji v **kombinaci** léků z obou zmíněných skupin (cave: možná hyperkalemie).

Při nedostatečném efektu přidáváme malou dávku diuretika, non-dihydropyridinové kalciové blokátory (verapamil, diltiazem).

Při obezitě usilujeme o redukci váhy, při diabetu o jeho co nejdokonalejší kompenzaci. Přispět může i nízkobílkovinná dieta (0,6–0,8 g bílkovin/kg/d), případně potencionálně ketoanalogy aminokyselin.

Naopak při tzv. **nefrotické proteinurii > 3–5 g/24 h**, zejména jde-li o proteinurii **neselektivní** (případně doprovázenou **erytrocyturií glomerulárního typu**), je primárně indikována renální biopsie. (Jen v **dětském věku** při **selektivní nefrotické proteinurii** je velmi pravděpodobná dg. tzv. **lipoidní nefrózy**, která bývá kortikosenzitivní. Léčbu kortikoidy někdy nasazujeme zkusmo i bez biopsie.)

Až dle výsledku biopsie uvažujeme o kombinované imunosupresivní a kortikoidní léčbě, která musí být adekvátní biotickému nálezu. Taková léčba patří jen do rukou (v tomto školeného) nefrologa a vymyká se rozsahu tohoto sdělení.

MUDr. Jiří Žabka, CSc.

3. LF UK a FNKV
Šrobárova 50, 100 34 Praha 10
e-mail: zabka@fnkv.cz

Literatura

1. Crew RJ, Radhakrishnan, Appel G. Complications of the nephrotic syndrome and their treatment. Clin Nephrol 2004; 62: 245.
2. Eknoyan G, Hostetter T, Bakris GL, et al. Proteinuria and other markers of chronic kidney disease: A position statement of the National Kidney Foundation (NKF) and the National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases (NIDDK). Am J Kidney Dis 2003; 42: 617.
3. Fujigaki Y, Nagase M, Kobayashi S, et al. Intra-GBM site of the functional filtration barrier for endogenous proteins in rats. Kidney Int 1993; 43: 567.
4. Ghitescu L, Desjardins M, Bendayan M. Immunocytochemical study of glomerular permeability to anionic, neutral, and cationic albumins. Kidney Int 1992; 42: 25.
5. Ginsberg JM, Chang BS, Matarese RA, Garella S. Use of single voided urine samples to estimate quantitative proteinuria. N Engl J Med 1983; 309: 1543.
6. Guasch A, Deen WM, Myers BD. Charge selectivity of the glomerular filtration barrier in healthy and nephrotic humans. J Clin Invest 1993; 92: 2274.
7. Howard AD, Moore J Jr, Gouge SF, et al. Routine serologic tests in the differential diagnosis of the nephrotic syndrome. Am J Kidney Dis 1990; 15: 24.
8. Chitalia VC, Kothari J, Wells EJ, et al. Cost-benefit analysis and prediction of 24-hour proteinuria from the spot urine protein-creatinine ratio. Clin Nephrol 2001; 55: 436.
9. Kanwar YS, Liu ZZ, Kashihara N, Wallner EI. Current status of the structural and functional basis of glomerular filtration and proteinuria. Semin Nephrol 1991; 11: 390.
10. Lahdenkari AT, Lounatmaa K, Patrakka J, et al. Podocytes are firmly attached to glomerular basement membrane in kidneys with heavy proteinuria. J Am Soc Nephrol 2004; 15: 2611.
11. Laurens W, Battaglia C, Foglieni C, et al. Direct podocyte damage in the single nephron leads to albuminuria in vivo. Kidney Int 1995; 47: 1078.
12. Mattix HJ, Hsu CY, Shaykevich S, Curhan G. Use of the albumin/creatinine ratio to detect microalbuminuria: Implications of sex and race. J Am Soc Nephrol 2002; 13: 1034. American Diabetes Association. Nephropathy in diabetes (position statement). Diabetes Care 2004; 27 (Suppl 1): S79.
13. National Kidney Foundation: K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: Evaluation, classification and stratification. Am J Kidney Dis 2002; 39 (Suppl 1): S1.
14. Orth SR, Ritz E. The nephrotic syndrome. N Engl J Med 1998; 338: 1202.
15. Schwab SJ, Christensen RL, Dougherty K, Klahr S. Quantitation of proteinuria by the use of protein-to-creatinine ratios in single urine samples. Arch Intern Med 1987; 147: 943.
16. Žabka J. Diferenciální diagnostika proteinurie, in: Vyšetřovací metody v nefrologii a jejich klinická aplikace, ed.: Viklický O, Dusilová Sulková S, Rychlík I. Tigris 2007: 17–22. Vydala vlastním nákladem Česká nefrologická společnost, 2007.