

Diferenciální diagnostika proteinurie

MUDr. Nadežda Petejová, Ph.D., MSc.^{1,2,3}, doc. MUDr. Arnošt Martínek, CSc.^{1,2}, prof. MUDr. Josef Zdražil, CSc.³

¹Interní klinika Fakultní nemocnice, Ostrava

²Lékařská fakulta Ostravské Univerzity, Ostrava

³III. interní klinika nefrologická, revmatologická a endokrinologická, Fakultní nemocnice Olomouc a LF UP Olomouc

Práce stručně popisuje a shrnuje současné poznatky a komplexní doporučení pro diferenciální diagnostiku proteinurie.

Klíčové slova: proteinurie, glomerulonefritida, nefrotický syndrom.

Differential diagnosis of proteinuria

The paper briefly describes and summarizes the current clinical knowledge and complex recommendations for differential diagnosis of proteinuria.

Key words: proteinuria, glomerulonephritis, nephrotic syndrome.

ÚVOD

Přítomnost bílkoviny v moči neboli tzv. proteinurie je v mnoha případech náhodným laboratorním nálezem, který doprovází primární nebo sekundární onemocnění ledvin, nevýmaje kriticky nemocné pacienty. Nepoškozená glomerulární bazální membrána (GBM) brání průniku bílkovin do moči v závislosti na jejich molekulové hmotnosti, náboji a tvaru. Za fyziologických okolností filtrují ledviny přibližně 180 litrů ultrafiltrátu za 24 hodin, přičemž koncentrace albuminu v Bowmanově pouzdře je udávána v hodnotě 1 mg/dl. Normální exkrece proteinů zdravými ledvinami nepřevyšuje arbitrárně stanovenou hranici 150 mg/24 hod. se ztrátou albuminu < 10–20 mg/24 hod (1).

Větší ztráty bílkovin do moči mohou znamenat morfologické poškození glomerulární bazální membrány vedoucí k průniku proteinů s velkou molekulovou hmotností, jak tomu je např. u primární nebo sekundární membranózní nefropatie (neselektivní proteinurie), nebo ztrátu elektrostatické repulzivní bariéry, např. u nefrotického syndromu s minimálními změnami, kdy do močového prostoru proniká zejména albumin (selektivní proteinurie) (2).

Z experimentálních i humánních studií je rovněž známé, že zpětná resorpce filtrovaných proteinů proximálními tubulárními buňkami je umožněná jejich vazbou na multiligandové transmembránové a endocytické receptory: megalin a cubilin, z nichž každý váže mnoho různých proteinů včetně vitamínů, hormonů a enzymů. Významnost poruchy jejich exprese u závažných proteinurií a možnost jejího terapeutického ovlivnění je trvale předmětem výzkumu (3, 4, 5).

Izolovaná proteinurie je definována jako proteinurie bez jiných abnormalit v močovém sedimentu včetně hematurie, bez snížení glomerulární filtrace a zároveň u pacienta není přítomna hypertenze ani diabetes mellitus (6). Prognosticky negativní variantou proteinurie indukující závažné nefrologické onemocnění je její **nefrotická forma** se ztrátou bílkovin > 3,5 g/den doprovázená hyperlipidemií, hypoalbuminemií, hypoinoglobulinemií, otoky, hypertenzí, lipidurií, poruchou koagulace se zvýšenou pohotovostí ke tvorbě trombů a zvykle i s přítomností abnormálních erytrocytů v močovém sedimentu nebo erytrocytárních válců. **Nefrotický syndrom** je charakterizován hematurií s dysmorfními erytrocyty, oligurií, hyperazotemií, hypertenzí, přítomností otoků a různě velkou proteinurií, která je zpravidla nižší než u nefrotického syndromu.

Tab. 1. Klasifikace proteinurie (1, 2, 6)

Fyziologická	< 150 mg/24 hodin se ztrátou albuminu < 10–20 mg/den, její typickou součástí je uromodulin.
Funkční	Přechodná proteinurie po těžké fyzické námaze nebo při febrilním stavu. Může také doprovázet kongestivní chronické selhání srdce jako součást tzv. kardiorenálního syndromu.
Ortostatická	U mladých mužů – malá proteinurie zvykle v hodnotách < 1,0 g/24 hodin vstojí a negativní proteinurie vleže. Nutné je velmi opatrné hodnocení klinického a laboratorního stavu pacienta , protože tento typ proteinurie může být v některých případech předzvěstí mnohem závažnější nefropatie.



KORESPONDENČNÍ ADRESA AUTORA:

MUDr. Nadežda Petejová, Ph.D., MSc., petejova@seznam.cz

Interní klinika Fakultní nemocnice, 17. listopadu 1 790, 708 52 Ostrava

Cit. zkr: Urol. praxi 2020; 21(1): 34–37

Článek přijat redakcí: 7. 11. 2019

Článek přijat k publikaci: 22. 12. 2019

Prerenální (overflow)	Vyskytuje se při zvýšené plazmatické koncentraci nízkomolekulárních a středně molekulárních lehce filtrovatelných proteinů např. volných lehkých řetězců imunoglobulinů (mnohočetný myelom, amyloidóza, lymfomy), myoglobinu (rabdomyolýza), volného nevázaného hemoglobinu (hemolýza), lysozymu (akutní myeloidní leukemie).
Tubulární	Poškození zejména proximálních tubulárních buněk s poruchou reabsorpce a sekrece proteinů. Elektroforeticky se jedná o nízkomolekulární bílkoviny v množství < 1,0 g/den. Doprovází akutní tubulointerstiální nefritidu nebo akutní poškození ledvin např. při polékové poškození aminoglykosidy, cis-platinou, nebo těžkými kovy (Pb, Cd, Hg, Co, U).
Glomerulární	Může být selektivní s albuminurií nebo neselektivní se ztrátou proteinů s vysokou molekulární hmotností a jedná se buď o primární nefropatii, nebo o sekundární poškození ledvin asociované s jiným např. systémovým onemocněním.
Postrenální	Vyskytuje se u zánětů, litiázy nebo tumorů močových cest a často bývá provázená leukocyturií. V moči není přítomen albumin.
Albuminurie	Diabetická nefropatie, arteriální hypertenze.

Tab. 2. Anamnéza u pacienta s proteinurií (1, 2, 7, 8, 9)

Anamnestická data	Asociované onemocnění
Pozitivní rodinná anamnéza	Alportův syndrom (hluchota, hematurie, keratokonus), nemoci kolagenu IV, nádory močových cest a ledvin, cystická fibróza, tuberózní skleróza, polycystická nemoc ledvin
Abúzus intravenózních drog	HIV, hepatitida C a hepatitida B, infekční endokarditida, tuberkulóza
Nefrotoxická medikace	Nesteroidní antiflogistika, imunosupresiva (inhibitory kalcineurinu), chemoterapie, antibiotika (např. aminoglykosidy, peniciliny, glykopeptidy, cefalosporiny, polymyxiny), podání jodové kontrastní látky, diuretika
Maligní onemocnění	Nespecifický úbytek hmotnosti, nechutenství, subfebrilní teploty, progredující slabost, anémie
Revmatologické systémové onemocnění	Systémový lupus erytematodes, systémová sklerodermie, revmatoidní artritida, dermatomyozitida, polymyozitida, Sjögrenův syndrom, ANCA asociovaná vaskulitida (ANCA – protilátky proti cytoplasmě neutrofilů)
Náhlý vznik hypertenze a otoků s nálezem tzv. „zpěněné“ moči	Těžký nefrotický syndrom
Těžká fyzická zátěž (extrémní cvičení), tmavá moč, otoky a bolesti svalů, velká svalová slabost	Rabdomyolýza, moč má barvu „čaje“ a je pozitivní na krev bez přítomnosti erytocyty v močovém sedimentu
Metabolický syndrom	Abdominální typ obezity, arteriální hypertenze, hyperlipidemie, diabetes mellitus, inzulinová rezistence
Kardiorenální syndrom	Ischemická choroba srdce, chlopenní vady, kardiomyopatie

Tab. 3. Fyzikální vyšetření pacienta s proteinurií

Onemocnění asociované s proteinurií	Přidružená klinická symptomatologie
Systémový lupus erytematodes (1, 7)	Motýlovitý exantém na tvářích, chronický diskoidní lupus, artralgie, myalgie, Raynaudův fenomén, perikarditida, myokarditida, psychické poruchy, epilepsie, cévní mozková příhoda, pleuritida, hemoptýza, hemoragická diatéza
Sjögrenův syndrom (8)	Raynaudův fenomén, zduření slinných a příušních žláz, sicca syndrom (suchá keratokonjunktivitida, xerostomie, dyspareunie), artralgie, artritidy, myalgie, chronická atrofická gastritida, kožní purpura (leukocytoklastická vaskulitida)
Systémová sklerodermie (9)	Difuzní tuhý otok obličeje (mikrostomie, maskovitý obličej) a končetin (sklerodaktylie), Raynaudův fenomén (+ ragády a ulcerace konečků prstů), dysfagie, námahová dušnost, chronický kašel, sekundární hypertenze (sklerodermická krize)
Revmatoidní artritida (10)	Symetrické bolesti a ztuhlost kloubů – nejčastěji klouby zápěstí, proximální interfalangeální a metakarpofalangeální klouby, otoky kloubů při synovitidě, artralgie, slabost, subfebrilní teploty, nespecifický váhový úbytek
Polymyozitida a dermatomyozitida (11)	Progresivní slabost predominantně proximálních svalových skupin, myalgie, dysfagie, heliotropní exantém, Gottronovy papulární léze – fialové papulární léze v oblasti metakarpofalangeálních a interfalangeálních kloubů, kožní purpura
Amyloidóza (12)	Periorbitální purpura, hepatosplenomegalie, kardiomegalie s diastolickou dysfunkcí levé komory, makroglosie, zvýšená tendence ke tvorbě hematomů, dystrofie nehtů, periferní a autonomní neuropatie
Lymfomy a leukemie (1)	Lymfadenopatie (pakety zvětšených lymfatických uzlin), hepatosplenomegalie, hemoragické projevy, anémie, váhový úbytek, slabost, únava, subfebrilní teploty
ANCA asociovaná vaskulitida (13)	Sinusitida, epistaxe, uveitida, recidivující granulomatózní otitida, astma bronchiale, kašel, hemoptýza, granulomatózní onemocnění plic, kožní nález – vaskulitida
Membranózní glomerulonefritida (14)	Hypertenze, masivní otoky dolních končetin (obr. 1), víček, nebo anasarka, ascites, výpotky (perikardiální, pleurální)

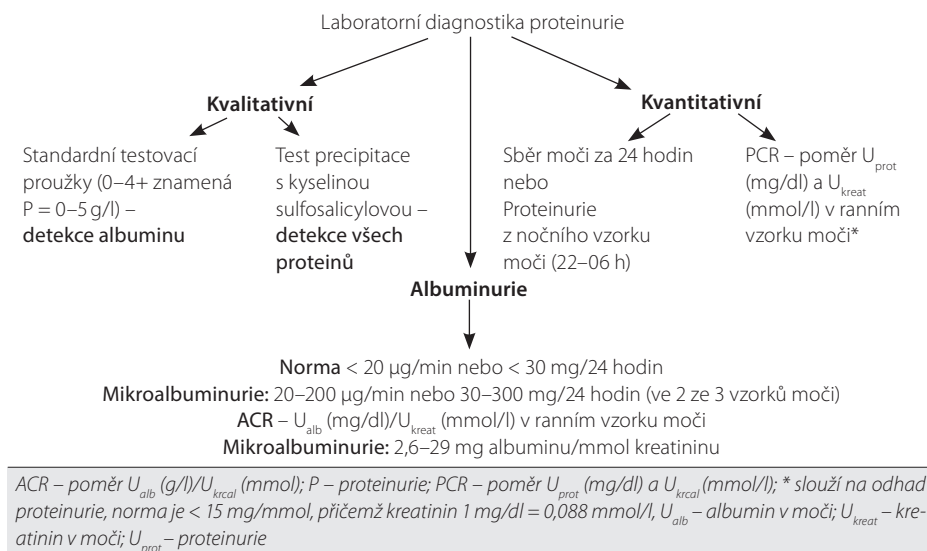
Slibné výsledky v kvantitativním stanovení proteinurie, která je náhradou za 24hodinovou proteinurií, vykazuje poměr proteinu a kreatininu v moči (PCR), kdy PCR > 3,5 (mg/mg) odpovídá nefrotické proteinurii a hodnoty < 0,2 mg/mg jsou v mezích normy (15). Pokud jsou udávané hodnoty kreatininu v mmol/l je norma PCR < 15 mg/mmol (graf 1). Odpadá tím nutnost obtížného sběru moči u méně spolupracujících pacientů, nebo v domácích podmínkách.

Tab. 4. Doplnující vyšetření u pacienta s proteinurií

Vyšetření	Přínos a diagnostika nemoci
Základní laboratorní diagnostika – vyšetření funkce ledvin	Sérový kreatinin, urea, stanovení glomerulární filtrace měřená nebo odhadovaná (vypočítaná) hodnota Stanovení glomerulární filtrace podle rovnice CKD-EPI z roku 2012 při znalosti sérového kreatininu v $\mu\text{mol/l}$, věku, pohlaví a rasové příslušnosti pacienta (16)
Abdominální ultrasonografie	Diagnostika chronické nefropatie – typicky zmenšené ledviny (vyjma diabetické nefropatie, kde mohou být ledviny větší), hyperechogenní parenchym ledvin, přítomnost cyst, setřelá typická architektura ledvinného parenchymu Diagnostika tumorů ledvin a močových cest, urolitiázy, hydronefrózy
CT/MR vyšetření v indikovaných případech	Diagnostika tumorů ledvin a močových cest, urolitiázy
Doppler renálních cév/CT/MR angiografie, dynamická scintigrafie ledvin	Stenóza, disekce, trombóza nebo embolie renálních cév a aorty, diagnostika vaskulitidy velkých cév, fibromuskulární dysplazie renální arterie

Imunoelektroforetické vyšetření proteinů v séru a v moči	Záchyt paraproteinů, lehkých řetězců imunoglobulinů, odlišení selektivní a neselektivní proteinurie
Vyšetření očního pozadí	Diagnostika hypertenzní angiopatie u pacientů s arteriální hypertenzí Diagnostika retinopatie u pacientů s diabetes mellitus
Echokardiografické vyšetření	Akutní a chronický kardiorenální syndrom, amyloidóza, infekční endokarditida Systolická a diastolická dysfunkce levé komory, chlopně vady, kardiomyopatie, perikardiální výpotek
24hodinový monitoring krevního tlaku (Holter)	Diagnostika maskované hypertenze, hypertenze tzv. bílého pláště, nedostatečně léčené hypertenze
Imunologické vyšetření (17)	Diagnostika systémových onemocnění a primárních glomerulonefritid Vyšetření autoimunních protilátek: <ul style="list-style-type: none"> ■ ANCA PR3 – granulomatóza s polyangiitidou ■ ANCA MPO – mikroskopická polyangiitida ■ ANCA PR3/MPO – eosinofilní granulomatóza s polyangiitidou ■ Anti-GBM – Goodpastureova choroba ■ ANA (antinukleární protilátky) – nespecifické ■ Anti-ENA – dsDNA, SSA/Ro, SSB/La, PCNA – Systémový lupus erytematoses, SSA/Ro, SSB/La – Sjögrenův syndrom ■ Anti-CCP, RF – revmatoidní artritida ■ Anti-ENA – Scl-70 antigen, anti RNA-polymeráza III, anti-centroméra – systémová sklerodermie ■ Anti-ENA – anti Jo-1 – polymyozitida a dermatomyozitida ■ Nukleosomy – Systémový lupus erytematoses ■ C3, C4 složky komplementu, CIK-PEG, ASLO – akutní glomerulonefritida (GN) postreptokoková, parainfekční glomerulonefritida ■ Anti-PLA2R a anti-THSD7A – membranózní GN
Mikrobiologická, sérologická, virologická vyšetření – individuální zvažení podle anamnézy a epidemiologie	Hepatitida B a C, HIV infekce, Epstein-Barr virus, cytomegalovirus, borelióza, malárie, leishmanióza, hantaviry, Coxsackie a ECHO viry, yersinie, tuberkulóza Bakteriologické vyšetření moči, hemokultura, výtěry (krk, nos)
Biopsie ledviny pod sonografickou nebo CT kontrolou (obrázky 2 a 3)	Nefrotická glomerulární proteinurie – výjimkou je diabetická nefropatie bez hematurie N nutné je individuálně zvažet indikace a kontraindikace k invazivnímu výkonu
Genetické vyšetření (18)	Vrozené defekty bazální membrány (Alportův syndrom, defekt myozinu 1E, autosomálně recesivní hereditární nefritida, syndrom tenkých bazálních membrán), polycystické ledviny, nefrotický syndrom (kongenitální a rezistentní na kortikoidy), fokálně segmentální glomeruloskleróza – autosomálně dominantní a recesivní, kolabující GN – mutace apolipoproteinu L1, deficit alfa-galaktosidázy, familiární forma unilaterální renální ageneze, mitochondriální nemoci, syndrom nehet patella, hemolyticko-uremický syndrom

Graf 1. Laboratorní diagnostika proteinurie (2, 6)



Obř. 1. Pacient (muž, 43 let) s nefrotickým syndromem – klinický obraz masivních otoků na dolních končetinách (membranózní glomerulonefritida s proteinurií 60 g/24 hodin) (zdroj: Interní klinika, FN Ostrava)

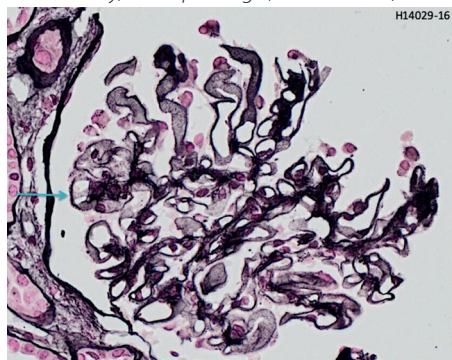


Terapie jednotlivých klinických syndromů asociovaných s proteinurií je založená na léčbě primárního onemocnění nefrologické nebo jiné výše uvedené etiologie. Proto má důkladná diagnostika a vyloučení či potvrzení závažného primárního onemocnění vedoucího k symptomu proteinurie zásadní význam. Příznivý vliv na pokles proteinurie má symptomatická léčba inhibitory angiotenzin konvertujícího enzymu (ACEi) nebo blokátory pro angiotenzin II (ARB). Nedílnou součástí standardní a podpůrné terapie pacienta s nefrotickou proteinurií je vždy adekvátní kompenzace krevního tlaku s dosažením hodnot pod 130/80 mmHg, léčba edémů s udržením normovolemie, prevence tromboembolismu a případných infekčních komplikací. Antiedematózní terapie zahrnuje dietní opatření se snížením příjmu soli < 5 g NaCl/den, což odpovídá 2 g sodíku/den, v kombinaci s kličkovými a tiazidovými diuretiky. Riziko samotného tromboembolismu stoupá s poklesem sérového albuminu pod 25 g/l a bývá potencováno současnou imobilizací, nádorovým onemocněním, obezitou nebo operačním výkonem. V těchto případech je u pacienta zvykle aplikována preventivní léčba nízkomolekulárním heparinem. Plná antikoagulační terapie s postupným převedením na perorální antikoagulační je indikována v případech známé trombózy nebo embolie (30).

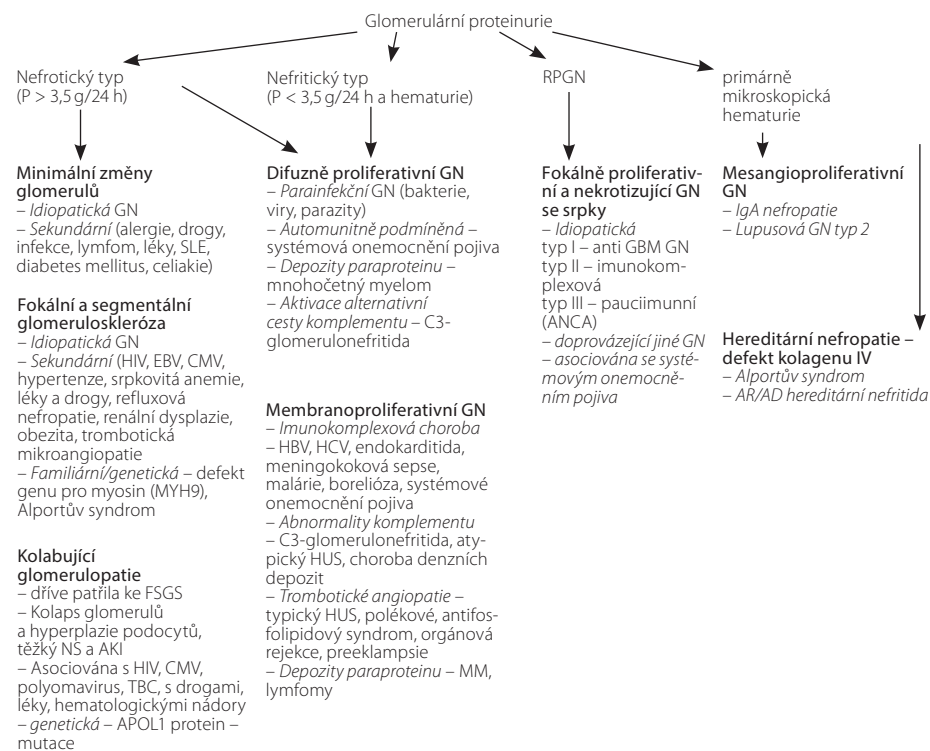
Obr. 2. Biopsie ledviny pod CT kontrolou u pacienta (muž, 43 let) s membranózní glomerulonefritidou a těžkým nefrotickým syndromem (zdroj: Interní klinika a Ústav radiodiagnostický, FN Ostrava)



Obr. 3. Membranózní glomerulonefritida. Glomerulus bez mesangiální proliferace, bez zmnožení mesangiální matrix. Bazální membrány jsou zesílené s drobnými subepiteliálními spikemi (šipka). Barvení: Jones methenamine-silver. Zvětšení uvedeno na snímku (zdroj: s laskavým svolením MUDr. Tomáš Tichý, Ústav patologie, FN Olomouc)



Graf 2. Glomerulární proteinurie (14, 18–29)



Membranózní GN

- Idiopatická GN (pozitivní anti-PLA2R a anti-THSD7A)
- kongenitální GN
- Parainfekční – HBV, HCV, HIV, syfilis, bakteriální infekce
- Autoimunitně podmíněná – systémové onemocnění pojiva a IgG4 nemoci
- Poléková/toxiny podmíněná – NSAIDs, zlato, kaptopril, litium, rtuť
- Paraneoplastická – karcinomy (plice, prostata), lymfomy, maligní melanom

AD – autozomálně dominantní; AKI – akutní poškození ledvin; anti-PLA2R – protilátky proti M typ receptoru fosfolipázy A2; anti-THSD7A – thrombospondin type 1 domain containing 7A; APOL1 – apolipoprotein L1; AR – autosomálně recesivní; CMV – cytomegalovirus; EBV – Epstein-Barr virus; FSGS – fokálně-segmentální glomeruloskleróza; GBM – glomerulární bazální membrána; GN – glomerulonefritida; HBV – virus hepatitidy B; HCV – virus hepatitidy C; HIV – human immunodeficiency virus; HUS – hemolyticko-uremický syndrom; IgA – imunoglobulin A; IgG4 – imunoglobulin G4; MM – mnohočetný myelom; NS – nefrotický syndrom; NSAIDs – nesteroidní antiflogistika; P – proteinurie; RPGN – rychle progredující glomerulonefritida; SLE – systémový lupus erythematosus; TBC – tuberkulóza

ZÁVĚR

Diferenciální diagnostika proteinurie je v mnoha případech velmi problematická, zejména pokud se jedná o sekundární projev systémového nebo jiného neméně závažného onemocnění. Primární záchyt pacientů na urologii nebo v ambulanci praktického lékaře může v odůvodněných případech po vyloučení primární urologické nemoci směřovat pacienta na nefrologické pracoviště s další podrobnou diagnostikou a léčbou.

Autorka prohlašuje, že zpracování článku nebylo podpořeno žádnou společností.

LITERATURA

- Bazari H. Hematuria and Proteinuria. In: Singh AK, Loscalzo J. The Brigham Intensive Review of Internal Medicine. 2nd Edition. Oxford University Press. New York, USA, 2014: 615–625.
- Tesař V. Vyšetřovací metody u nemocí ledvin. Klinická nefrologie. 2. zcela přepracované a doplněné vydání. Grada, Praha 2015: 53–70.
- Nielsen R, Christensen EI, Birn H. Megalin and cubilin in proximal tubule protein reabsorption: from experimental models to human disease. *Kidney Int.* 2016; 89(1): 58–67.
- Comper WD, Russo LM, Vuchkova J. Are filtered plasma proteins processed in the same way by the kidney? *J. Theor. Biol.* 2016; 410: 18–24.
- Sun J, Hulthenby K, Axelsson J, et al. Proximal Tubular Expression Patterns of Megalin and Cubilin in Proteinuric Nephropathies. *Kidney Int. Rep.* 2017; 2(4): 721–732.
- Rovin BH. Assessment of urinary protein excretion and evaluation of isolated non-nephrotic proteinuria in adults. *UpToDate* [online]. 2019; [cit. 29-09-2019]. Dostupné z: www.uptodate.com.
- Svobodová R. Systémová onemocnění pojiva a jejich komplikace. *Interní Med.* 2012; 14(11): 443–446.
- Vivino FB. Sjogren's syndrome: Clinical aspects. *Clin. Immunol.* 2017; 182: 48–54.
- Hughes M, Herrick AL. Systemic sclerosis. *Br. J. Hosp. Med (Lond).* 2019; 80(9): 530–536.
- Wasserman AM. Diagnosis and management of rheumatoid arthritis. *Am. Fam. Physician.* 2011; 84(11): 1245–1252.
- Findlay AR, Goyal NA, Mozaffar T. An overview of polymyositis and dermatomyositis. *Muscle Nerve.* 2015; 51(5): 638–656.
- Wechalekar AD, Gillmore JD, Hawkins PN. Systemic amyloidosis. *Lancet* 2016; 387(10038): 2641–2654.
- Yates M, Watts R. ANCA-associated vasculitis. *Clin. Med (Lond).* 2017; 17(1): 60–64.
- Couser WG. Primary Membranous Nephropathy. *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* 2017; 12(6): 983–997.
- Karkar A, Abdelrahman M. Protein-to-creatinine ratio: a valid estimate and alternative to 24 hour proteinuria. *Saudi J. Kidney Dis. Transpl.* 2010; 21(5): 949–950.
- Šálek T. Odhadovaná glomerulární filtrace u dospělých pacientů. *Klin. Farmakol. Farm* 2015; 29(4): 153–155.
- Lukešová Š. Imunologie, autoimunitní onemocnění. *Med. Praxi.* 2016; 13(4): 171–174.
- Rennke HG. Kidney pathology part one and two. *Intensive Review of Nephrology.* Brigham and Woman's Hospital, Harvard Medical School, Postgraduate Medical Education, USA. 2019. Sborník přednášek: 110–218.
- Singh AK. Approach to Proteinuria and Hematuria. 41. *Annual Intensive Review of Internal Medicine.* Brigham and Woman's Hospital, Harvard Medical School, Postgraduate Medical Education, USA. 2018. Sborník přednášek: 121–135.
- Vivarelli M, Massella L, Ruggiero B, et al. Minimal Change Disease. *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* 2017; 12(2): 332–345.
- D'Agati VD, Kaskel FJ, Falk RJ. Focal segmental glomerulosclerosis. *N. Engl. J. Med.* 2011; 365(25): 2398–2411.
- Cossey NL, Larsen CP, Liapis H. Collapsing glomerulopathy: a 30-year perspective and single, large center experience. *Clin. Kidney J.* 2017; 10(4): 443–449.