

616.61-002.2-079.4:547.962.4

VÝZNAM VYŠETŘOVÁNÍ BETA-2-MIKROGLOBULINU V NEFROLOGII

MUDr. Věra HAMPLOVÁ, plk. MUDr. Václav MONHART, CSc.

Ústřední vojenská nemocnice, Praha

(náčelník: genmjr. MUDr. Vladimír Dbalý, CSc.)

Beta-2-mikroglobulin (B2m) byl poprvé izolován z moči v r. 1964 a v r. 1968 charakterizován Berggardem a Bearnem [8]. Původně byla tato nízkomolekulární bílkovina zjištěna v moči nemocných s Wilsonovou chorobou a při chronické otravě kadmíem.

Charakteristika B2m

B2m má molekulovou hmotnost 11 800. Je složený ze 100 aminokyselin v řetězci s 1 disulfidickým můstkem. Analogon lidského B2m byl nalezen u různých živočišných druhů. V lidském organismu byl detekován na povrchu téměř všech buněk s výjimkou erytrocytů a buněk trofoblastu. Je tedy syntetizován všemi jadernými buňkami, z nichž některými, především lymfocyty, ve zvýšené míře. Je důležitou bílkovinou imunologického systému. Na buněčných površích je součástí HLA systému. Molekula HLA je složena z alfa těžkého řetězce,

jenž dává HLA komplexu jeho specifitu, a z beta lehkého řetězce, což je B2m. Předpokládá se, že není pouze stavebním kamenem, ale funkční součástí HLA komplexu.

Tvorba, distribuce, vylučování a katabolismus B2m

V důsledku metabolismu a degradace HLA komplexu, rozpadu buněk a snad i tvorby v buňkách ve formě volného monomeru je B2m uvolňován do tělesných tekutin v množství, které je u zdravých dospělých osob stálé, přibližně 150–200 mg za 24 hodin. B2m volně difunduje mezi intravaskulárním a extravaskulárním prostorem, ale nevstupuje do buněk. Je normální složkou séra, mozkomíšního moku, moči a jiných tělesných tekutin. Jeho sérová hladina se zvyšuje s věkem, avšak u zdravých osob nepřesahuje 3 mg/l [8, 14, 15, 18, 26, 27].

Hlavním místem vylučování a katabolismu

B2m jsou ledviny. Předpokládá se, že pouze asi 1 % je vylučováno extrarenálně. B2m je volně filtrován glomerulární membránou, z 99,9 % reabsorbován v proximálním tubulu, v jehož buňkách je štěpen na aminokyseliny. Zbývající 0,1 % z profiltrovaného množství se neresorbuje a je vylučováno močí. Výsledná koncentrace v moči nepřevyšuje 0,36 mg/l, horní hranice fyziologického vyloučeného množství za 24 h je 0,37 mg [6, 8, 14, 15, 18, 26, 27].

Bylo prokázáno, že u zdravých osob množství B2m vyloučeného za 24 hodin je relativně stálé, nezávisí na diuréze ani na současném vylučování Na a osmoticky aktivních látek [8, 14, 18, 24, 27].

Zvýšení koncentrace B2m v séru

Vzestup sérové koncentrace B2m může být způsoben zvýšením jeho syntézy. Zvýšené sérové hladiny z nadprodukce byly popsány především u některých lymfoproliferativních procesů, např. lymfatické leukémie, lymfomů, myelomu, Waldenströmovy makroglobulinémie, Mb. Hodgkin. Abnormální zvýšení B2m bylo nekonstantně pozorováno u nemocných se širokým spektrem solidních zhoubných nádorů. Zjišťuje se také u chronických zánětlivých onemocnění provázených polyklonální lymfocytární aktivací, jako např. u revmatoidní artritidy, Sjögrenova syndromu, systémového lupusu erytematodu, sarkoidózy a u Mb. Crohn. Je také často zvýšen u jaterní cirhózy a u chronických hepatitid [8, 10, 14, 15, 18, 26, 27].

Druhou možnou příčinou vzestupu hladiny B2m v séru je snížení glomerulární filtrace [5, 8, 14, 15, 18, 26, 27]. Koncentrace B2m v séru je citlivějším ukazatelem poklesu glomerulární filtrace než kreatininémie. Zatímco normální koncentrace sérového kreatininu nevylučuje možnost signifikantního snížení glomerulární filtrace, je sérová koncentrace B2m pod 2 mg/l hodnotou zaručující normální glomerulární filtraci [14].

Tab. 1

Onemocnění provázená zvýšením koncentrace B2m v séru

1. Zvýšení tvorby B2m
 - a) lymfoproliferativní procesy:
 - lymfatická leukémie
 - myelom
 - Mb. Hodgkin a jiné lymfomy
 - Waldenströмова makroglobulinémie
 - b) solidní zhoubné nádory různé lokalizace
 - c) chronická zánětlivá onemocnění:
 - chronická hepatitida
 - jaterní cirhóza
 - sarkoidóza
 - Mb. Crohn
 - vleklé infekce aj.
 - d) systémová onemocnění:
 - lupus erytematodes
 - revmatoidní artritida
 - Sjögrenův syndrom aj.
2. Snížení glomerulární filtrace z různých příčin.

Zvýšení koncentrace B2m v moči

Zvýšené vylučování B2m močí může být způsobeno vzestupem sérové hladiny do té míry, že dojde k překročení resorbní kapacity buněk proximálního tubulu. Wibell a Evrin [8, 27] považují za renální práh koncentraci B2m v séru 4,5 mg/l, zatímco jiní autoři [9, 18] nepozorovali zvýšení koncentrace B2m v moči ani při sérových hladinách 13 mg/l. Pro tyto nejednoznačné závěry je v nefrologické diagnostice vhodné současné stanovení koncentrace B2m v séru a v moči.

Druhou příčinou zvýšení koncentrace B2m v moči je porucha jeho resorbce v buňkách proximálního tubulu při jejich poškození z nejrozličnějších příčin [1, 8, 14, 15, 18, 19, 26, 27]. Byla publikována řada studií, v nichž bylo zjišťováno zvýšené vylučování B2m močí jako důsledek poškození buněk proximálního tubulu kadmii [2, 3, 4, 8, 13, 14, 15, 18, 27]. Toto vyšetření je považováno za cennou screeningovou metodu v epidemiologických studiích zaměřených na výskyt kadmiové intoxikace po dlouhodobé expozici, nejčastěji profesionální. Podobně jako kadmium působí na tubulární buňky i jiné kovy: nikl, olovo, rtuť [18], uran [21]. Poškození tubulárních buněk se zvýšeným vylučováním B2m do moči bylo pozorováno po léčbě solemi zlata, cytostatické léčbě cisplatinou [18], může se vyskytnout po léčbě cyclosporinem [20], lithiem, popsáno bylo také u diabetické ketoacidózy [12].

U osob léčených aminoglykosidovými antibiotiky, zejména gentamycinem, se vyskytuje toxické poškození proximálního tubulu se zvýšenou exkrecí B2m močí ve 2–36 % [18]. Tato antibiotika se kumulují v buňkách proximálního tubulu, kde dosahují až 50krát vyšší koncentrace než v séru. Dochází zde k poškození kartáčkového lemu a k ruptuře lyzozomů, vedoucí až k nekróze buněk. V důsledku nefrotoxického poškození buněk proximálního tubulu dochází ke zvýšenému vylučování B2m močí, až v množství kolem 50–100 mg/24 h. Denní laboratorní kontroly mohou přispět k včasnému odhalení nefrotoxického působení těchto antibiotik. Je však třeba v těchto situacích zvážit i jiné možné příčiny. Zvýšení koncentrace B2m v moči je zjišťováno při poškození tubulů u různých stavů provázených renální ischemií v důsledku hypotenze či šoku. Vyvolávající příčinou mohou být např. rozsáhlá traumata, popáleniny aj.

Vzestup močové koncentrace B2m se zjišťuje u tubulointersticiálních nefritid různé etiologie: u pyelonefritid, fenacetinové nefritidy, bakteriální nefropatie, u některých vzácnějších syndromů, jako jsou renální tubulární acidóza s nefrokalcinózou, chronická kaliová deplece, Fanconiho syndrom, Wilsonova choroba, cystinóza, nefronoftýza, kongenitální galaktosémie [1, 8, 14, 15, 18, 19, 26, 27].

Tab. 2

Onemocnění provázená zvýšením koncentrace B2m v moči

1. Stavy provázené zvýšením sérové hladiny B2m
2. Poškození buněk proximálního tubulu
 - a) kovy:
 - kadmium
 - nikl
 - olovo
 - rtuť
 - uran
 - b) léky:
 - aminoglykosidy
 - solí zlata
 - cisplatina
 - cyclosporin
 - lithium aj.
 - c) při poruchách metabolismu:
 - diabetická ketoacidóza
 - Wilsonova choroba
 - d) ischemií
 - e) u tubulointersticiálních nefritid
 - f) u vrozených tubulárních syndromů:
 - renální tubulární acidóza s nefrokalcinózou
 - Fanconiho syndrom
 - cystinóza
 - kongenitální galaktosemie
 - g) u febrilních stavů
 - h) při rejekci štěpu ledviny

V našem souboru [7] jsme prokázali zvýšenou koncentraci B2m v moči statisticky významně častěji u osob s tubulointersticiální nefritidou (40 %) proti nemocným s glomerulonefritidou (8,7 %). V části souboru, kde byla diagnóza ověřena biopsií ledvin, byl rozdíl ještě výraznější (75 % proti 3,4 %).

Podle prací Schardijna a dalších má stanovení koncentrace B2m v moči význam v diferenciální diagnostice pyelonefritid proti infekcím dolních močových cest [11, 17, 18]. V souboru Schardijna byly zjišťovány zvýšené hodnoty u všech případů pyelonefritidy, zatímco u cystitid byly normální. Tyto závěry jsou však zpochybňovány výsledky studií Sandberga a Trolforse [16, 23], z nichž vyplývá, že k poškození buněk proximálního tubulu a zvýšenému vylučování B2m močí dochází u horečnatých stavů nejrůznějšího původu. V diferenciální diagnostice pyelonefritid a cystitid u febrilních stavů je tedy třeba tuto okolnost vzít v úvahu.

B2m při dialyzační léčbě

U osob s chronickým renálním selháním léčených dlouhodobě dialýzou byly sledovány hladiny B2m v séru a v moči řadou autorů [8, 18, 22, 25]. Koncentrace B2m v séru jsou u těchto nemocných mnohonásobně zvýšené. Relativně nižší jsou při zachované reziduální diuréze. Závisí dále na druhu použitého dialyzátoru. B2m neprochází při dialýze celofánovou membránou, ale je odstraňován při dialýze acrylpolynitrilovou membránou [18, 22]. Peri-

toneem B2m prochází [18]. Podle některých autorů je kinetika B2m při dialyzační léčbě ukazatelem kinetiky středněmolekulárních uremických toxinů [22]. Z toho by vyplývala užitečnost stanovení jeho koncentrace v séru a v dialyzátu při různých způsobech dialyzační léčby.

B2m u transplantací ledvin

Sérové a močové koncentrace byly také sledovány u osob po transplantaci ledvin [18, 25]. B2m v séru se jeví jako významný ukazatel životnosti štěpu u osob s anurií po transplantaci. Bylo zjištěno, že ke katabolismu B2m v tubulárních buňkách dochází při jeho vychytávání z peritubulární cirkulace životaschopnými tubulárními buňkami u osob s anurií při obstrukci močových cest nebo u transplantovaných ledvin před nástupem funkce štěpu, před objevením se diurézy.

Pokles hladiny sérového B2m lze v této situaci považovat za příznivý ukazatel životnosti štěpu. Po úspěšné transplantaci bez ischemického poškození ledviny se normalizuje sérová hladina B2m do 2–5 dní [18], současně klesá i koncentrace v moči. Akutní rejekce je provázena časným vzestupem B2m v séru, jenž předchází vzestupu kreatininémie. Vzestup B2m v séru může být ale také ukazatelem bakteriální, virové či jiné infekce. Při pozdějších rejekčních epizodách dochází ke vzestupu B2m v séru i v moči. Zvyšující se močové vylučování B2m po transplantaci je projevem tubulárního poškození v důsledku imunologického poškození štěpu. Sérové i močové koncentrace jsou tedy citlivým ukazatelem poruchy glomerulárních a tubulárních funkcí po transplantacích ledvin [18]. Podobně mohou být cenné i v diferenciální diagnostice akutního renálního selhání [14].

Metody průkazu B2m

Pro stanovení B2m v tělesných tekutinách byly postupně použity různé metody, např. metoda jednoduché radiální imunodifúze, RIA metody Evrinova a Schusterova, metoda „latexového stanovení“, elektroimunostanovení dle Laurella, enzymoimunostanovení [10, 26]. Při sledování exkrece B2m močí autoři citovaných studií většinou hodnotili množství B2m ve vzorku moči za 24 hodin, jiní koncentraci B2m nebo poměr koncentrace B2m/koncentrace kreatininu za krátké sběrné období. Méně často byla stanovována clearance B2m nebo poměr clearance B2m/clearance kreatininu.

Vždy je však třeba respektovat skutečnost ověřenou řadou autorů, že v moči o pH 5,5–6 a nižším dochází rychle k rozpadu B2m [14, 16, 17, 18, 25, 27]. Autoři některých studií [7, 14, 16] prováděli úpravu pH u získaných vzorků ihned po odběru, jako vhodnější se však jeví

alkalizace moči navozená perorálním podáváním natrium bikarbonátu během sběrného období (17, 18, 25).

Souhrn

V práci jsou uvedeny základní informace o struktuře, tvorbě, kinetice a katabolismu B2m. Je podán přehled onemocnění provázených vzestupem hladiny B2m v séru. Podrobněji se práce zabývá příčinami a diagnostickým významem zvýšení močové koncentrace B2m. Tato může být důsledkem vzestupu jeho sérové hladiny nebo poškození buněk proximálního tubulu z různých příčin. Stanovení koncentrace B2m v séru a v moči má význam také u dialyzovaných osob a po transplantacích ledvin. Závěrem jsou uvedeny metody stanovení B2m.

Literatura

- ALT, J. M. et al.: Urinary protein excretion in interstitial and tubular kidney disease as characterized by gradient electroforesis. *Klin. Wschr.*, 61, 1983, č. 13, s. 641–648.
- ELINDER, C. G. et al.: Assessment of renal function in workers previously exposed to cadmium. *Brit. J. Industr. Med.*, 42, 1985, č. 11, s. 754–760.
- ELINDER, C. G. et al.: Betasub 2-microglobulinuria among workers previously exposed to cadmium: follow-up and doseresponse analyses. *Amer. J. Industr. Med.*, 8, 1985, č. 6, s. 553–564.
- ELIS, K. J. - COHN, S. H.: Cadmium inhalation exposure estimates: their significance with respect to kidney and liver cadmium burden. *J. toxicol. environ. Health*, 15, 1986, č. 1, s. 173–187.
- GOEBEL, F. D. et al.: Zur Früherkennung des diabetischen Nephropathie: Betasub 2-mikroglobuline im Serum. *Klin. Wschr.*, 61, 1983, č. 23, s. 1209–1215.
- HALL, P. W. et al.: Renal metabolism of betasub 2-microglobulin. *Vox Sang.*, 38, 1980, č. 6, s. 343–347.
- HAMPLOVÁ, V. - MONHART, V. - VOTRUBA, T.: Význam stanovení koncentrace beta-2-mikroglobulinu v moči pro diferenciální diagnostiku onemocnění ledvin. *Vnitř. Lék.*, 33, 1987, č. 1, s. 58–62.
- KARLSSON, F. A. - WIBELL, L. - EVRIN, P. E.: Beta 2-microglobulin in clinical medicine. *Scand. J. clin. Lab. Invest.*, 40, 1980, č. 154, s. 27–37.
- KAWAMURA, J. - HIGASHI, Y. - YOSHIDA, O.: Reabsorption of beta 2-microglobulin in the kidney during interferon — induced beta 2-microglobulin overproduction. *Jap. J. Nefrol.*, 27, 1985, č. 2, s. 165 až 174.
- KRČ, I. - FISCHEROVÁ, E. - MATOUŠKOVÁ, I.: Beta 2-mikroglobulin a zhoubné lymfomy. *Vnitř. Lék.*, 29, 1983, č. 11, s. 1089–1094.
- MENGOLI, C. et al.: Contribution of four markers of tubular proteinuria in detecting upper urinary tract infections. *Nephron*, 32, 1982, č. 3, s. 234–238.
- MILTENYI, M. et al.: Tubular dysfunction in type I diabetes mellitus. *Arch. Dis. Child.*, 60, 1985, č. 10, s. 929–931.
- NOGAWA, K. et al.: The relationship between Itai-itai disease among inhabitants of the Jinzu river basin and cadmium in rice. *Toxicol. Lett.*, 17, 1983, č. 3–4, s. 263–266.
- REVILLARD, J. P.: Beta 2-microglobulin. Phadedoc diagnostic communications 6. Pharmacia Diagnostics AB. Uppsala 1979.
- REVILLARD, J. P. - VINCENT, C.: Clinical significance of beta 2-microglobulin determination. *Acta clin. belg.*, 35, 1980, č. 10, s. 14–20.
- SANDBERG, T. et al.: Fever and proximal tubular functions in acute pyelonephritis. *Nephron*, 41, 1985, č. 1, s. 39–44.
- SCHARDIJN, G. et al.: Urinary beta 2-microglobulin excretion in urinary tract infections. *Acta clin. belg.*, 35, 1980, č. 10, s. 21–29.
- STATIUS VAN EPS, L. W. - SCHARDIJN, G.: Beta 2-microglobulin and the Renal Tubule. In: *Non Invasive Diagnosis of Kidney disease*. Ed. Gert Lubec. Basel, New York, Karger 1983. s. 103–143.
- STATIUS VAN EPS, L. W. - SCHARDIJN, G.: Value of determinations of betasub 2-microglobulin in toxic nephropathy and interstitial nephritis. *Wien, klin. Wschr.*, 96, 1984, č. 18, s. 673–678.
- SVENSON, K. L. G. - WIBELL, L. B.: Tubular proteinuria during treatment with cyclosporin A — a case report. *Upsala J. Med. Sci.*, 90, 1985, č. 1, s. 43–48.
- THUN, M. J. et al.: Renal toxicity in uranium mill workers. *Scand. J. work. environ. Health*, 11, 1985, č. 2, s. 83–90.
- TORICINA, L. K. et al.: Beta 2-mikroglobulin u bolných chronického počecnej nedostatčnosti do i na fone programnog gemodialyza. In: *Beta 2-mikroglobulin. Kliničeskij spravočnik i doklady simpoziuma Beta 2-mikroglobulin v kliničeskij praktike*. Moskva 1984. s. 119–125.
- TROLLFORS, B.: Urinary betasub 2-microglobulin, antimicrobial chemotherapy, and infectious diseases. *Upsala J. Med. Sci.*, 90, 1985, č. 1, s. 31–36.
- VIBERTI, G. C. et al.: Urinary excretion of albumin in normal man: the effect of water loading. *Scand. J. clin. Lab. Invest.*, 42, 1982, č. 2, s. 147–151.
- VINCENT, C. - REVILLARD, J. P.: Serum levels and urinary excretion of beta 2-microglobulin in patients under hemodialysis or after renal transplantation. *Acta clin. belg.*, 35, 1980, č. 10, s. 31–39.
- VOTRUBA, T. - VANČUŘÍK, J.: Beta 2-mikroglobulin, vlastnosti a klinický význam. In: *Informační zpravodaj VLVDÚ JEP Hradec Králové*, 23, 1982, č. 1, s. 33–43.
- WIBELL, L. B.: Studies on beta 2-microglobulin in patients and normal subjects. *Acta clin. belg.*, 31, 1976, č. 8, s. 14–25.

Klíčová slova: Beta 2-mikroglobulin. Poškození buněk proximálního tubulu; Diferenciální diagnostika vlekých zánětů ledvin; Dialýza a transplantace ledvin; Analytické metody.