

VOJENSKÉ ZDRAVOTNICKÉ LISTY

ROČNÍK LXVI

BŘEZEN 1997

ČÍSLO 1

616.611-002

GLOMERULONEFRITIDY V AMBULANTNÍ PRAXI

Prof. MUDr. Jaroslav KAČEROVSKÝ, CSc.
Vojenská lékařská akademie J. E. Purkyně, Hradec Králové
(rektor: pplk. doc. MUDr. Svatopluk Býma, CSc.)

Správná interpretace abnormálního močového nálezu patří mezi nejčastější diagnostické rozvahy lékařů pracujících na ambulancích vojenských (ale i civilních) zdravotnických zařízení, neboť "standardní" vyšetření moči je nezbytné prakticky u všech chorobných stavů. Toto vyšetření umožňuje odhalit včas celou řadu chorob nejen ledvin, ale i jiných.

Jednoznačné vysvětlení patologického močového nálezu pak obvykle vyžaduje užití mnoha dalších vyšetřovacích metod, než je stanovena definitivní diagnóza.

Mezi nejzávažnější nefropatie (jak z hlediska léčebného, tak i z hlediska forezního), které mohou být detekovány při dodržování předepsaných vyšetřovacích postupů na posádkových ošetrovnách, patří nepochybně také glomerulonefritidy (dále GN).

Orientace v základních problémech této skupiny chorob (o níž je rozvoj poznatků nesmírně dynamický) je potřebná pro všechny lékaře, kteří provádějí vyšetřování a posuzování branců i vojáků v činné službě.

Glomerulonefritidy a glomerulopatie

Glomerulonefritidy jsou nejzávažnějším typem tzv. primárních glomerulopatií (dále G-patie).

G-patie - dle WHO - tvoří heterogenní skupinu

chorob s prvotním (výrazným, event. i dominantním) a pak také obvykle prognosticky rozhodujícím postižením glomerulu. V určitém časovém sledu - v návaznosti na glomerulární lézi - mohou být postiženy i další části nefronu. G-patie se v posledních letech obvykle rozděluje na dvě hlavní podskupiny: primární a sekundární (viz tab. 1).

G-patie primární představují primární postižení glomerulů ("sui generis") známým nebo předpokládaným mechanismem. (Pozn.: Některé mechanismy zůstávají stále ještě na úrovni určitých teoretických předpokladů).

G-patie sekundární jsou podmíněny postižením glomerulů, které je součástí (jedním z projevů) morfologického postižení i jiných orgánů, při jiných chorobách, především při chorobách systémových, metabolických a cévních.

Důsledky morfologického postižení základních částí nefronu (glomerulu, jednotlivých úseků tubulu a přiléhajících intersticiálních struktur) se projevují jednak změnou funkcí těchto částí nefronu, jednak patologickým močovým nálezem.

Pokud jde o funkční postižení, jsou narušeny v různé míře: glomerulární filtrace (dále GF), tubulární resorpce (dále TR), tubulární exkrece.

Obecně charakterizuje G-patie výraznější pokles GF než TR, v moči pak více či méně signifikantní proteinurie (někdy i hematurie), zatímco leukocyturie chybí.

Tabulka 1

Rozdělení glomerulopatií**1. Primární glomerulopatie (primární léze glomerulů)****1.1 Glomerulonefritidy****1.1.1 akutní glomerulonefritida****1.1.2 rychle progredující (subakutní) glomerulonefritidy****1.1.3 chronické glomerulonefritidy****2. Sekundární glomerulopatie (sekundární léze glomerulů)****2.1 U systémových chorob pojiva****2.2 Při cévních onemocněních****2.3 U metabolických chorob****2.4 Hereditární nefropatie****2.5 Různé glomerulopatie****2.6 Terminální nefropatie ("end-stage kidney")****2.7 Rejekční glomerulopatie po transplantaci**

Pozn.: ad 1.1 Každá z uvedených hlavních forem GN (rozdělených podle klinického průběhu) má celou řadu blíže definovaných podskupin.

ad 2. Každá z uvedených hlavních forem sekundárních G-patií má rovněž celou řadu blíže definovaných podskupin. Pokud jsou u těchto sekundárních G-patií morfologické známky zánětu na ledvinách klubičkách, jsou i tyto G-patie chápány současně jako "sekundární GN".

GN - jako primární glomerulopatie - tvoří skupinu chorob charakterizovanou morfologicky (zvláště ve světelné mikroskopii) zánětlivými změnami, které se objevují primárně (a také nejdříve) v ledvinách klubičkách, později případně i v dalších částech nefronu. Při histologickém vyšetření jsou zjišťovány v různé míře a v různé intenzitě především změny typu exsudace, alterace, buněčné infiltrace a proliferace. Celkové známky zánětu (např. FW, teplota, leukocytóza i jiné) mohou, ale nemusí být přítomny.

GN nepředstavují onemocnění jediné. Existuje celá řada postižení klubiček charakterizovaných především zánětlivými změnami, které jsou etiologicky i klinicky značně rozdílné.

Z praktického hlediska je nutné GN považovat za onemocnění závažné, jehož průběh je v individuálních případech vždy nejistý. V současné době přibližně 50 % chronických renálních insuficiencí je na podkladě GN (2, 5, 6, 12).

Rozdělení glomerulonefritid

Rozdělení GN není snadné. Současný stupeň poznatků - ač v dílčích aspektech nesmírně rozsáhlý - neumožňuje přijmout univerzálně platnou a obecně přijímanou klasifikaci GN. Rozhodující pro třídění je kritérium, s jakým se ke GN přistupuje. Dnes v podstatě existují tři hlavní (běžně užívaná) hlediska, která ve svém souhrnu umožňují (byť někdy až v určitém časovém rozmezí) stanovit diagnózu odpovídající dosaženému stupni poznání o této problematice. Jde o hledisko klinické, etiopatogenetické a morfologické.

Podle klinického průběhu se GN rozděluje na:

- akutní
- rychle progredující (subakutní)
- chronické (viz tab. 1; 1.1).

Klinické hledisko je pro ambulantní potřeby nepochybně výchozím. Umožňuje přijmout základní režimová a léčebná opatření, včetně včasného předání nemocného k další specializované péči (viz tab. 3, 4, 5).

Z hlediska etiopatogenetického se rozděluje GN na:

- primární
- sekundární.

GN primární (jak vyplývá z definice primárních G-patií) jsou primárním zánětlivým procesem začínajícím v ledvinách klubičku.

GN sekundární jsou součástí i jinde probíhající zánětlivých změn. I ty mohou na úrovni klubiček probíhat akutně (např. u sepse, endokarditidy, malárie), subakutně (často u systémových chorob a vaskulitid) nebo chronicky (nejčastější forma průběhu sekundárních GN). Etiopatogenetické hledisko upřesňuje léčebnou taktiku i posudkové rozhodování stran GN u konkrétního nemocného.

Morfologické hledisko, opírající se o celou řadu morfologických technik zpracování ledvinné tkáně získané biopsií, se využívá především pro bližší specifikaci všech forem (hlavně pak subakutních a chronických) GN.

V podstatě upřesňuje charakter a lokalizaci lézí v glomerulech. (Užitím termínů především: difúzní, fokální, segmentální, proliferativní, neproliferativní, mezangiální, membranózní. Rovněž jsou blíže specifikovány charakter a lokalizace imunodepozit). O indikaci k biopsii - což není výkon zbavený rizika - obvykle rozhoduje nefrolog. Ten také po komplexním posouzení klinického průběhu, pomocných laboratorních metod a po korelaci všech nálezů s nálezem morfologickým (na specializovaných pracovištích je obvyklé, že v úzké spolupráci s nefropatologem) stanoví konečnou diagnózu GN. Ta vychází z užití kombinace nejméně tří výše uvedených hledisek.

Podrobnější (nikoli však vyčerpávající) rozdělení usnadňující orientaci v dnes ne zcela jednotně užívaných diagnózách GN je v tabulce 2. Protože etiologie a patogeneze GN zůstávají nedorozřešeny, je pro praktickou ambulantní činnost rozhodující rozdělení, které akcentuje hledisko klinické, doprovázené (případně) morfologickým nálezem. (Pozn.: Rozdělení uvedené v tab. 2 nerozlišuje GN primární a sekundární, ač u některých typů zánětlivého postižení klubiček je zřejmé jejich sekundární postižení. Jmenovitě u RPGN v rámci vaskulitid nebo u chronických GN při systémových chorobách pojiva aj.) (6, 9, 12, 14).

Tabulka 2

Rozdělení glomerulonefritid (GN)**1. Akutní GN****2. Rychle progredující (subakutní) GN (RPGN)**

- antirenální (vyhraněná varianta - Goodpastureův syndrom)
- imunokomplexové
- jako projev vaskulitid (např. u Wegenerovy granulomatózy a mikroskopické polyarteritidy)
- jiné

3. Chronické GN**3.1 Neproliferativní**

- nefrotický (idiopatický) syndrom (s několika variantami)
- fokálně segmentální glomeruloskleróza
- membranózní GN (též membranózní nefropatie) (s několika variantami, např. epi-, extra-, peri- aj.)
- jiné

3.2 Proliferativní

- mezangio (též mezangiálně) proliferativní GN
- membrano (též membranózně) proliferativní GN (s podtypy I, II = nefropatie denzních depozit, III)
- IgA nefropatie (Bergerova choroba)
- jiné (např. u Henoch-Schönleinovy purpury, varianty lupoidní nefritidy, postižení ledvin u dalších systémových chorob pojiva aj.)

Pozn.: **Nejednotně zařazované chronické GN:**

- IgM nefropatie
- kongenitální (infantilní) nefrotický syndrom
- sklerózující GN (terminální stadium - "end-stage kidney")
- GN u transplantované ledviny

ad 1. Nejde o homogenní jediné onemocnění. Jako "model" je zdůrazňována "akutní postinfekční - poststreptokoková" GN.

ad 2. Dříve též označované jako "rapidně" progredující GN.

ad 3. Existují dva základní morfologické typy chronických GN: proliferativní a neproliferativní. Proliferativní jsou charakterizovány zvýšenou buněčností glomerulů, proliferací mezangiálních a endoteliálních buněk, exsudací neutrofilů a monocytů. Neproliferativní mívají normální buněčnost glomerulů. Dominují změny glomerulární membrány (hlavně jejího kapilárního obloučku). Častá je přítomnost různých typů depozit imunokomplexů do různých substruktur glomerulární membrány, jejíž permeabilita je zvýšená. Oprávněné podezření na variantu těchto GN je proto dáno přítomností převládající (ne-selektivní) proteinurie.

Poznámky k etiologii a patogenezi glomerulonefritid

Z vyhodnocení rozsáhlého množství konkrétních údajů o této problematice lze v obecné rovině konstatovat, že etiologie a patogeneze GN jsou složité, komplikované, komplexní. Nejsou stejné pro všechny typy GN. Nejsou dořešeny, názory na ně prodělávají rychlý vývoj. Převládá imunologická představa o podstatě zánětu na úrovni klubiček.

Do konce 80. let - na podkladě tehdejších poznatků - dominovala relativně ucelená koncepce

vzniku GN, podle které je zánět klubiček iniciován vznikem, existencí a následnou degradací imunokomplexů (dále IMK) v glomerulární membráně (dále GMB). V té mohly být buď zachyceny (jako v plazmě "cirkulující" korpusekule) při ultrafiltraci primární moči, nebo v ní primárně mohly vzniknout (11, 13).

Podle novějších představ se ale rozhodující úloha IMK uplatňuje jen u některých typů GN. (Z praktického hlediska je důležité, že zřejmě u akutních GN a IgA nefropatie, jejichž frekvence je výrazná právě ve věku vojáků základní vojenské služby).

V posledních letech byly prokázány další možné mechanismy vedoucí k zánětlivým změnám klubiček. V současné době se zdůrazňují především tyto z nich:

- Vznik protilátek proti epiteliálním buňkám (podocyty) GMB.
- Aktivace komplementárního systému protilátkami s následnou tvorbou membranolytických komplexů.
- Působení cirkulujících zánětlivých buněk (neutrofilů, makrofágů), které mohou být "přitahovány" k IMK deponovaným v GN.
- Aktivace a proliferace místních (sesilních) buněk, zvláště mezangia, a to řadou možných podnětů.

Prakticky je důležité, že u konkrétního jedince nelze obvykle jednoznačně určit hlavní mechanismus iniciace a rozvoje zánětlivé léze, neboť k přesné specifikaci v tomto směru chybí dosud diagnostické možnosti. Tato situace ztěžuje jak vlastní léčbu, tak prognostické a posudkové rozhodování (12).

Ambulantní přístupy ke glomerulonefritidám

Úloha ambulantního lékaře, jmenovitě ve všeobecné ambulantní praxi, je pro racionální péči o nemocné s GN nezastupitelná. Může začít již včasnou a rámcově správnou diagnózou. Vlastní léčení akutních a subakutních GN vyžaduje prakticky vždy hospitalizaci, občasná hospitalizace u chronických GN bývá obvyklá. Průběžné a systematické ambulantní sledování po hospitalizaci by mělo probíhat v úzkém kontaktu s nefrologickou ambulancí. Výsledkem této úzké spolupráce je i využití možných preventivních opatření, která jsou modifikována aktivitou choroby, strategií léčby a celkovým vývojem GN. Racionální praktická opatření na úrovni ambulantní péče o nemocné s GN vyplývají z obecných charakteristik hlavních klinických forem GN (viz tab. 3, 4, 5).

Zcela specifické problémy nastávají, pokud GN - a to se týká všech jejích forem - je provázána rozvojem renálního selhávání či renálního selhání.

Tabulka 3

Akutní GN - obecná charakteristika

- Často rychlý a zřetelný začátek.
- Často v časové návaznosti na prodělané horečnaté onemocnění.
- Často výrazný močový a laboratorní nález (plně vyjádřený nefritický syndrom).
- Možnost akutních komplikací.
- Nutnost hospitalizace při podezření na tuto diagnózu.
- Možnost vyhojení, možnost reparační funkce ledvin k normě.
- Po vyléčení dlouhodobá potřeba preventivního sledování (zvláště po interkurentních horečnatých epizodách).
- Dlouhodobá potřeba obecných preventivních opatření.

Tabulka 4

Rychle progredující (subakutní) GN - obecná charakteristika

- Obvykle rychlý a zřetelný začátek.
- Obvykle výrazný močový nález - plně rozvinutý nefritický syndrom.
- Tendence k rozvoji anémie.
- Rychlá progresie úbytku renálních funkcí - do měsíců rozvoj renální insuficience.
- Výrazná změna prognózy v posledních letech díky léčbě.
- Mimořádný význam včasné diagnózy - úloha ambulantního lékaře (zvláště při Goodpastureově syndromu).
- Další sledování především nefrologem a specializovaným pracovištěm.

Tabulka 5

Chronická GN - obecná charakteristika

- Nejistý (nejasný) začátek.
- Proměnlivý, dynamický, event. intermitentní patologický močový nález (od nevýrazného po zřetelný).
- Možnost vyslovit podezření na tuto diagnózu po opakovaném (ne jednorázovém) ambulantním vyšetření.
- Klinický obraz do rozvoje ledvinového selhávání nespecifický a nejednotný (asymptomatický do renální insuficience, krevní tlak normální nebo zvýšený, možnost rozvoje nefrotického syndromu).
- Možnost akutních exacerbací (diagnostický problém rozlišení od jiných akutních nefropatií).
- Většinou postupná progresie (léta, desetiletí) končí rozvojem renální insuficience.
- Nutnost preventivního sledování (eliminace vlivů, které zhoršují renální funkce: hypertenze, infekce, přetížení chladem a fyzickou námahou apod.).
- Potřeba sledování v čase též nefrologem.
- Definitivní diagnóza předpokládá obvykle renální biopsii.
- Problém třídění - existuje řada klasifikací podle různých hledisek (např. klinického, etiopatogenetického, morfologického).

Za této situace musí těžiště péče o nemocného s GN převzít odborné pracoviště, které může

provádět intenzivní formy léčby (např. pulsní terapii kortikoidy, plazmaferézy apod.) a v případě potřeby zahájit včas dialýzu či indikovat transplantaci ledviny (1, 3, 4, 7, 8, 10, 15).

Souhrn

Problematika posuzování glomerulonefritid je vysoce aktuální pro ambulantní práci všech lékařů a v mnoha směrech jmenovitě pro práci lékařů, kteří pečují o mladou populaci. Růst poznatků o této skupině onemocnění je bouřlivý a vymyká se možnostem - dnes již i obecněji orientovaným internistům - ho průběžně sledovat.

Sdělení podává stručný nástin o hlavních aspektech této skupiny chorob. Vychází jak z literárních informací, tak z více než třicetiletých zkušeností z nefrologické ambulance interní kliniky. Orientuje se především na hlavní praktické aspekty, které by měl respektovat ambulantní lékař při své práci.

Literatura

1. ANDRASSY, K. et al.: Rapidly progressive glomerulonephritis: analysis of prevalence and clinical course. *Nephron*, 59, 1991, č. 2, s. 206-212.
2. FARRINGTON, K. - SWENY, P.: Nephrology, dialysis and transplantation. *Postgrad. Med. J.*, 66, 1990, č. 777, s. 502 až 525.
3. FERRARI, P. - FREY, F. J.: Immunsuppressive Therapie der Glomerulonephritiden - kontrollierte Studien. *Ther. Umsch.*, 50, 1993, č. 2, s. 119-129.
4. GALLA, J. H.: IgA nephropathy. *Kidney Int.*, 47, 1995, č. 2, s. 377-387.
5. GERSTOFT, J. et al.: Prognosis in glomerulonephritis. II. Regression analyses of prognostic factors affecting the course of renal function and the mortality in 395 patients. Calculation of a prognostic model. *Acta Med. Scand.*, 219, 1986, s. 179-187.
6. The Kidney - I, II. Red. Brenner, B. M.; Rector, F. C. Philadelphia, W. B. Saunders Company 1981, s. 3-75, 289 až 370, 1351-1570.
7. KNOTKOVÁ, V.: Progrese chronických glomerulonefritid. Mýty a fakta. *Čas. Lék. čes.*, 131, 1992, č. 15, s. 449-451.
8. MATOUŠOVIC, K. - ROSSMANN, P.: Dlouhodobá prognóza chronické primární glomerulonefritidy v závislosti na močovém nálezu. *Čas. Lék. čes.*, 131, 1992, č. 10, s. 304 až 308.
9. Mezinárodní klasifikace nemocí. Praha, Ústav zdravotnických informací a statistiky 1992, s. 343-346.
10. ROCCATELLO, D. et al.: Treatment of rapidly progressive IgA nephropathy. *Contrib. Nephrol.*, 111, 1995, s. 177-182.
11. SAXENA, R. et al.: Autoimmunity and glomerulonephritis. *Postgrad. Med. J.*, 68, 1992, č. 798, s. 242-250.
12. SCHÜCK, O. et al.: Klinická nefrologie. Praha, Medprint 1995.
13. ŠAŠINKA, M. et al.: Imunologické problémy v nefrologii. *Lek. Obzor*, 28, 1979, č. 12, s. 687-693.
14. VÁLEK, A. - SCHÜCK, O.: Klinická nefrologie. Praha, Avicenum 1989.
15. WHITLEY, K. - KEANE, W. F. - VERNIER, R. L.: Acute glomerulonephritis. A clinical overview. *Med. Clin. North Amer.*, 68, 1984, č. 2, s. 259-279.

Klíčová slova: Glomerulonefritidy.

Do redakce došlo 18. 9. 1996