

Proteinurie

MUDr. Jan Vachek, PhDr. MUDr. Oskar Zakiyanov, Ph.D., prof. MUDr. Vladimír Tesař, DrSc., MBA, FERA, FASN

Klinika nefrologie 1. LF UK a VFN, Praha

Proteinurie není jen kardinálním symptomem primárních a sekundárních nefropatií, ale i samostatným patogenetickým faktorem progresu těchto onemocnění. Spolu s hodnotou sérového kreatininu, hodnocením erytrocytů v moči a sonografií ledvin patří kvalitativní a kvantitativní údaj o proteinurii k základním nefrologickým vyšetřením. Ke screeningu proteinurie se v běžné praxi užívá vyšetření testovacím proužkem – „dipstick“, tím však nelze odhalit malou albuminurii, Bence-Jonesovu proteinurii (volné lehké řetězce např. při mnohočetném myelomu) a známky tubulointerstiálních onemocnění. Pro přesnější vyhodnocení albuminurie, resp. proteinurie, lze doporučit vyšetření poměru koncentrací albuminu/kreatininu ve vzorku moči, případně vyšetření odpadů bílkovin v moči za 24 hodin.

Klíčová slova: proteinurie, albuminurie, chronické onemocnění ledvin, ACE inhibitory, sartany.

Proteinuria

Proteinuria is not only a cardinal sign of primary and secondary nephropathies, but also an independent pathogenic factor of progression of these diseases. Along with the serum creatinine level, red blood cell urine test, and renal ultrasound, qualitative and quantitative data on proteinuria belong to the basic nephrological evaluation. In routine practice, the dipstick test is used for the screening of proteinuria; this, however, cannot detect microalbuminuria, Bence-Jones proteinuria (free light chains, for instance, in multiple myeloma), and signs of tubulointerstitial diseases. For a more precise evaluation of albuminuria and/or proteinuria, the urine albumin/creatinine ratio test or 24-hour urine protein excretion test can be recommended.

Key words: proteinuria, albuminuria, chronic kidney disease, ACE inhibitors, sartans.

Zdravý dospělý člověk vylučuje denně močí do 150 mg bílkovin, z čehož největší část představuje uromodulin (Tamm-Horsfallův protein) a imunoglobulin A. Za normálních okolností je v moči přítomno jen zcela minimální množství plazmatických bílkovin. Pro velké bílkovinné molekuly (např. IgG) a středně velké bílkovinné molekuly s negativním nábojem (např. albumin) je glomerulární bazální membrána za normálních okolností prakticky nepropustná. Malé bílkovinné molekuly (např. alfa 1 mikroglobulin) procházejí glomerulární membránou volně, v tubulech jsou štěpeny a zpětně resorbovány. Z kvalitativního vyšetření močových bílkovin lze proto usuzovat na typ renálního poškození. Přehled základního rozdělení proteinurie uvádí tabulka č. 1.

Tab. 1. Základní klasifikace proteinurie

Tíže proteinurie	Nefrotická (nad 3,5 g/24 hodin) Nedosahující nefrotických hodnot (pod 3,5 g/24 hodin) ■ střední (1–3,5 g/24 hodin) ■ malá (méně než 1 g/24 hodin)
Typizace proteinurie	Albuminurie Nízkomolekulární bílkoviny
Podle lokalizace poškození	Glomerulární Non-glomerulární

Ve většině případů je proteinurii možno zařadit do jedné z následujících kategorií uvedených v tabulce 2.



KORESPONDENČNÍ ADRESA AUTORA:
MUDr. Jan Vachek, jan.vachek@gmail.com
Klinika nefrologie 1. LF UK a VFN, U Nemocnice 2, 128 08 Praha

Cit. zkr: Urol. praxi 2017; 18(1): 26–28
Článek přijat redakcí: 18. 8. 2016
Článek přijat k publikaci: 1. 1. 2017

Tab. 2. Hlavní typy proteinurie

Označení proteinurie	Patofyziologie a nález v moči
Glomerulární proteinurie	Složení bílkovin v moči odpovídá složení plazmatických bílkovin při poruše glomerulární kapilární stěny (především glomerulární bazální membrány – GBM), dominující bílkovinou v moči je albumin.
Tubulární proteinurie	Nízkomolekulární proteiny o molekulové hmotnosti do 25 kDa jako např. beta-2-mikroglobulin jsou volně filtrovány glomerulární bazální stěnou a metabolizovány v tubulech. Přítomnost tubulární proteinurie svědčí pro strukturní renální lézi (např. intersticiální nefritida) nebo funkční poškození (např. Fanconioho syndrom).
Prerenální proteinurie („overflow proteinuria“)	Při excesivní tvorbě a filtraci nízkomolekulárních proteinů (např. volné lehké řetězce při mnohočetném myelomu nebo myoglobinu při rabdomyolýze) dojde k překročení tubulární resorpční a katabolizační kapacity. Nejde o primární onemocnění ledvin, ty mohou být strukturně i funkčně zcela intaktní.
Postrenální proteinurie	Obsah plazmatických bílkovin v konečné moči je zvýšen (např. při krvácení nebo zvýšené exsudaci IgA nebo zánětlivých proteinů). Patognomonický je (izolovaný) nález bílkovin s vysokou molekulovou hmotností (nad 400 kDa), které neprocházejí glomerulární bazální stěnou ani při jejím velmi závažném poškození.
Albuminurie (dříve mikroalbuminurie)	Pojem mikroalbuminurie by již neměl být užíván. Jde o starší označení diskretní glomerulární proteinurie (nad 20 mg/l nebo 30 mg/d), tento typ proteinurie je charakteristický pro časná stadia diabetické a hypertenzní nefropatie. Jde o nezávislý kardiovaskulární rizikový faktor.
Funkční proteinurie	Proteinurie až 500 mg/d, často při febrilních stavech, po expozici chladu nebo horku, při změně polohy (ortostatická proteinurie), při emočním stresu, srdečním selhání, po některých léčích. Za příčinu jsou považovány hemodynamické změny. Jde o diagnózu per exclusionem, nutné je opakované stanovení proteinurie za standardních podmínek (např. v denní a noční porci, v klidu a po zátěži atd.).
Smíšená proteinurie	Kombinace glomerulární a tubulární proteinurie svědčí obvykle pro rozsáhlý zánik nefronů.

ETIOLOGIE

Proteinurie je významnou součástí močového nálezu u většiny primárních glomerulopatií, a to jak proliferativních (nejčastěji IgA nefropatie, membranoproliferativní glomerulonefritida), tak neproliferativních (nefrotický syndrom s minimálními změnami glomerulů, fokálně segmentální glomeruloskleróza, membranózní nefropatie, fibrilární a imunotaktoidní glomerulonefritida). Ze sekundárních glomerulopatií jde o systémové vaskulitidy (ANCA-asociovaná vaskulitida, Henoch-Schönleinova purpura atd.) a další systémová onemocnění (arteriální hypertenze ve stadiu orgánových komplikací, diabetes mellitus, amyloidóza, nemoci z lehkých řetězců – mnohočetný myelom). Tíže proteinurie a její kombinace s tíží erytrocyturie umožňuje do jisté míry predikovat typ glomerulární léze, nemůže však nahradit biotickou diagnózu.

VYŠETŘOVACÍ POSTUP U PROTEINURIE

Při vyšetřování proteinurie má zásadní význam kvalitní odběr anamnézy s fyzikálním vyšetřením, anamnestické údaje zahrnují:

- Změny vzhledu moči (zpěněná, kalná, krvavá moč), sekrece z močové trubice, vaginální fluor
- Celkové příznaky (horečky, noční pocení, váhový úbytek, bolesti skeletu)
- Další komplikace nefrotického syndromu (otoky, hypertenze, hyperlipoproteinemie)
- Relevantní údaje z osobní anamnézy (hepatitidy, infekce, systémová onemocnění, kloubní symptomatologie, hypertenze, hypercholesterolemie, diabetes mellitus)
- Kontakt s infekcí

V praxi patří k základním vyšetřovacím metodám vyšetření testovacím proužkem. Je však nutné znát limity tohoto vyšetření – detekuje spolehlivě pouze albumin, nízkomolekulární proteiny (lehké řetězce imunoglobulinů, tzv. Bence-Jonesova bílkovina při mnohočetném myelomu) zachyceny nejsou, stejně jako albuminurie pod 150 mg albuminu/den. Při vstupním nebo podrobnějším vyšetřování lze proto doporučit současné vyšetření odpadů moči ve 24hodinovém sběru nebo vyšetření poměru bílkovina/kreatinin v ranním (nebo kterémkoli) vzorku moči.

Nedílnou součástí vyšetřovacího programu je základní biochemické a hematologické vyšetření, zahrnující mj. ostatní parametry nefrotického syndromu (hyperlipoproteinemie, hypoproteinemie).

Vyšetření proteinurie v laboratoři je založeno buď na denaturaci bílkovin kyselinou sulfosalicylovou nebo trichloroctovou a turbidimetrickém měření zákalu, nebo na vazbě barviv na bílkoviny.

V případě těžší proteinurie s rychlou progresí nebo bez jasných anamnestických údajů (hypertenze, diabetes mellitus) je indikováno podrobnější vyšetření včetně sérologických a imunologických vyšetření, výběrově pak typizace proteinurie (elektroforéza močových bílkovin, SDS-PAGE). Ačkoli byly v poslední době identifikovány autoprotilátky specifické pro některá renální onemocnění (např. anti PLA 2R u idiopatické membranózní nefropatie), zůstává k definitivnímu určení renoparenchymatózního onemocnění (glomerulopatie nebo tubulointersticiální léze) nezbytné provedení renální biopsie s morfoloickým vyšetřením biotického vzorku, ideálně specializovaným nefropatologem, to vše v korelaci s aktuálním klinickým a laboratorním nálezem.

Každý pacient s perzistující proteinurií nad 0,5 g/24 hodin by měl být vyšetřen nefrologem, aby byla pokud možno zjištěna příčina proteinurie. Ani izolovaná malá proteinurie nevylučuje závažné onemocnění ledvin (např. IgA nefropatii, nebo Fabryho chorobu), které může (pokud není včas diagnostikováno a léčeno) progredovat do chronického selhání ledvin.

Dle doporučení iniciativy KDIGO z r. 2012, týkajících se terminologie a nomenklatury chronického onemocnění ledvin, se k definici chronického onemocnění ledvin doporučuje systematicky používat parametry, které jsou označovány akronymem CGA (C-cause, G-glomerular filtration rate, A-albuminuria). Zanesení parametru albuminurie/proteinurie do standardní nomenklatury chronického onemocnění ledvin dobře dokumentuje význam proteinurie pro klinický průběh chronického onemocnění ledvin.

Autor prohlašuje, že zpracování článku nebylo podpořeno žádnou společností.

LITERATURA

1. Burton C, Harris KP. The role of proteinuria in the progression of chronic renal failure. *Am J Kidney Dis.* 1996 Jun; 27(6): 765–775.
2. Jackson CE, Solomon SD, Gerstein HC, et al. Albuminuria in chronic heart failure: prevalence and prognostic importance. *Lancet.* 2009 Aug 15; 374(9689): 543–550.
3. Sandsmark DK, Messé SR, Zhang X, et al. Proteinuria, but Not eGFR, Predicts Stroke Risk in Chronic Kidney Disease: Chronic Renal Insufficiency Cohort Study. *Stroke.* 2015 Aug; 46 (8): 2075–2080.
4. Gupta K, Iskandar SS, Daeihagh P, et al. Distribution of pathologic findings in individuals with nephrotic proteinuria according to serum albumin. *Nephrol Dial Transplant.* 2008 May; 23(5): 1595–1599.
5. [Guideline] Kidney Disease Improving Global Outcomes. KDIGO Clinical Practice Guideline for Glomerulonephritis. Kidney International. Available at http://www.kdigo.org/clinical_practice_guidelines/pdf/KDIGO-GN-Guideline.pdf. June 2012; Accessed: July 31, 2016.
6. Tesař V, Viklický O, et al. *Klinická nefrologie*. Grada: Praha 2015.

KOMENTÁŘ K ČLÁNKU

Urol. praxi 2017; 18(1): 26–28

Proteinurie

MUDr. Jaroslav Pacovský, Ph.D.

Urologická klinika FN a LF UK Hradec Králové

Proteinurie může být v řadě případů jedním z příznaků velmi závažného onemocnění ledvin. Z tohoto pohledu nesmí být přítomnost bílkoviny v moči bagatelizována. Prezentovaný článek velmi přehledně ukazuje její klasifikaci a možné příčiny. Stručně a jasně doporučuje vyšetřovací postup odborného nefrologa. Zde je třeba zdůraznit význam lékaře prvního kontaktu, který první provede diagnózu proteinurie. V urologické praxi patří vyšetření moče k základnímu vyšetření, které je rutinně prováděno testovacím proužkem „dipstick“. Urolog má tedy unikátní možnost prvního zachytu proteinurie. Bohužel nezřídka je však tento nález nevhodně interpretován. Je třeba říci, že rovnice „bílkovina = močová infekce“ zdaleka neplatí. Můžeme se tak setkat s tím, že proteinurie, ačkoliv jde o izolovaný příznak, je nesprávně a nesmyslně léčena antibiotiky, a to i opakovaně. Pokud je při urologickém vyšetření diagnostikována asymptomatická proteinurie, je třeba vyšetření opakovat s odstupem dní až týdnů. Při opakovaném nálezu je pak plně indikováno nefrologické vyšetření s kvantitativním vyšetřením odpadů bílkoviny v moči za 24 hodin, dále pak vyšetření poměru albuminu/kreatininu v moči a samozřejmě i zhodnocení přítomné erytrocyturie.

Urologický přístup k proteinurii tedy musí být vždy uvážlivý. Z urologických příčin proteinurie dominuje postrenální typ. Izolovaná postrenální proteinurie je poměrně vzácná, ve většině případů jsou přítomny další příznaky, které nám mohou pomoci diagnostikovat její příčinu. Pokud je příčinou proteinurie krvácení do močových cest, pak jde téměř vždy o hematurii makroskopickou, která vyžaduje komplexní urologické vyšetření jejího zdroje. Nejčastější nefrologická příčina makroskopické hematurie je IgA nefropatie, která je vždy spojena s významnou proteinurií > 0,5 g/d, v pokročilém stadiu pak může být i součástí nefrotického syndromu, kdy odpady bílkoviny do moči přesahují 3 g/d.

Má-li postrenální proteinurie souvislost s infekcí močových cest, jde většinou o infekci horních močových cest. S určitým stupněm proteinurie se setkáváme u všech pacientů s pyelonefritidou. Pacient, který prodělal pyelonefritidu s proteinurií, kde proteinurie > 0,5 g/d přetrvává i nadále musí být vyšetřen nefrologem. V takovém případě je vždy třeba vyloučit poškození ledvinové tkáně primárním onemocněním, případně porušení struktury nefronu jinou závažnou patologií. Infekce dolních močových cest je s proteinurií spojena vzácně. Pokud ano, tak téměř nikdy není na počátku onemocnění,

je lehká, objevuje se v reparační fázi, kdy se již minimalizuje leukocyturie a je krátkodobá.

Proteinurie může být symptomem závažných onemocnění, nejčastěji ledvin, ale i dalších, život ohrožujících onemocnění. Tento nález nesmí být nikdy opominut a musí být správně vyhodnocen.

Z urologického hlediska je třeba nález správně zařadit do kontextu dalších symptomů urologického onemocnění. Pokud však nezapadá, jde o příznak o to více varovný. Rutinní vyšetření moče testovacím proužkem má řadu limitací. Některé typy proteinů jsou tímto způsobem nedetekovatelné, stejně tak nejsme schopni odhalit mírnou albuminurii. Tyto limity nikterak nesnižují obrovský význam tohoto vyšetření, které by mělo být jednou ze základních urologických vyšetřovacích metod. Metodou, která má možnosti nejen posoudit symptomy primárního urologického onemocnění, ale i dalších (protein, glukóza, urobilinogen). Každý pacient, u kterého při opakovaném vyšetření přetrvává nález proteinurie, by měl být indikován k nefrologickému vyšetření.

MUDr. Jaroslav Pacovský, Ph.D.

*Urologická klinika FN a LF UK Hradec Králové
Sokolská 581, 500 05 Hradec Králové
jaroslav.pacovsky@fnhk.cz*