

# VOJENSKÉ ZDRAVOTNICKÉ LISTY

ROČNÍK LXXIII

ÚNOR 2004

ČÍSLO 1

## MOŽNOSTI VČASNÉ DETEKCE NEFROPATIÍ U SYSTÉMOVÝCH CHOROB POJIVA

<sup>1</sup>Miroslav BRNDIAR, <sup>1</sup>Jaroslav KAČEROVSKÝ, <sup>2</sup>Petr BRADNA, <sup>1</sup>Ladislav JEBAVÝ, <sup>1</sup>Alena VOSEČKOVÁ

<sup>1</sup>Vojenská lékařská akademie J. E. Purkyně, Hradec Králové

<sup>2</sup>II. interní klinika Fakultní nemocnice, Hradec Králové

### **Souhrn**

*Postižení ledvin u systémových chorob pojiva (SCHP) patří mezi časté orgánové léze projevující se především proteinurií (P) a hematurii. Při výskytu těchto příznaků je z řady důvodů vhodné provést biopsii ledviny. V sestavě 50 nemocných se SCHP byla u 27 nemocných se systémovým lupus erythematos (SLE) při vstupním vyšetření zjištěna P u 55 %, P a mikroalbuminurie (Ma) u 70,4 %. Do roka pak se Ma vyskytla téměř ve 100 % u skupiny se SLE. (Údaje u ostatních typů SCHP pro nízký počet nelze spolehlivě hodnotit).*

*Autoři považují za racionální vyšetřovat Ma k včasné detekci možného postižení ledvin již při podezření na SCHP (zvláště pak na SLE), tj. ještě v době nespecifických projevů této skupiny chorob, kdy standardní močový nález je negativní.*

**Klíčová slova:** Proteinurie; Mikroalbuminurie; Systémové choroby pojiva; Lupusová nefritida.

## Possibilities for the Early Detection of Nephropathies in Connective Tissue Diseases

### **Summary**

*Kidney affection in connective tissue diseases (CTD) is one of the frequent organ lesions which are manifested in particular by proteinuria (P) and hematuria. When these symptoms occur, a kidney biopsy should be performed for a number of reasons. In a group of 50 patients with CTD, 27 of whom had systemic lupus erythematos (SLE), P was found in 55% of them and P and microalbuminuria (Ma) in 70.4% of them during the entrance examination. Within one year Ma appeared in nearly 100% of patients in the group with systemic lupus erythematos (data concerning other types of connective tissue diseases cannot be reliably evaluated due to their low number).*

*The authors consider it rational to examine Ma for the early detection of possible kidney affection as soon as there is a suspicion of connective tissue disease (especially for SLE), i.e. at a time of non-specific manifestation of this group of diseases when the standard urinary findings are negative.*

**Key words:** Proteinuria; Microalbuminuria; Connective tissue disease; Lupus nephritis.

## Úvod

Systémové choroby pojiva (SCHP) s jejich širokým klinickým spektrem a s téměř individuálně odlišným průběhem představují závažný diagnostický, léčebný i prognostický problém. Jedním z jejich nejzávažnějších orgánových projevů je postižení ledvin (7, 10). Přehled hlavních chorob této skupiny s možným a častým i časným poškozením ledvin je uveden v tab. 1 (1, 2, 7). Nefropatie provází nejčastěji systémový lupus erythematosus (SLE) a vaskulitidy. Postižení ledvin u SCHP může být jednak:

- v rámci základního onemocnění, tj. jde o sekundární nefropatii – nejčastěji glomerulopatii, řidčeji tubulointersticiální nefritidu (např. lupoidní nefritida, Wegenerova granulomatóza),
- v rámci léčby SCHP (např. membranózní nefropatie po léčbě zlatem nebo penicilaminem) (13).

Léze ledvin obvykle rozhoduje o osudu nemocného častým vyústěním do chronické renální insuficience (11).

Diagnostika nefropatií při SCHP se tak stává vysoce závažnou, neboť často rozhodujícím způsobem ovlivňuje taktiku léčby základního onemocnění, a tím i osud nemocného. Patologický močový nález při SCHP – obvykle jde o proteinurii (P) a hematurii – u velké části nemocných vyžaduje morfologické upřesnění nefropatie pomocí renální biopsie, s následným komplexním histologickým vyšetřením punktátu. Výrazný patologický močový nález při standardním vyšetření moči však představuje vždy již jednoznačnou, plně rozvinutou nefropatii, tj. nejde o časný, ale spíše o pozdní diagnostický symptom (9). Proto je časná diagnostika poškození ledvin u tohoto komplexu onemocnění důležitá. Vzhledem k mechanismu vzniku mikroalbuminurie (Ma) lze považovat za racionální věnovat se jejímu možnému výskytu i u SCHP.

Práci publikovaných o této problematice bylo v dostupném písemnictví zjištěno minimum. V jedné studii byla sledována Ma u revmatoidní artritidy a její frekvence byla zjištěna u 27 % nemocných – na rozdíl od kontrolní skupiny, kde frekvence Ma byla v 7 % (12). V sestavě však byli už zahrnuti i nemocní léčení mj. preparáty zlata a penicilaminem, takže přínos této studie vzhledem ke sledované problematice je sporný. Dawnay a spol. (6) prokázali, že ve skupině 28 pacientů se systémovou sklerodermií (SSc) je Ma častější než u jiných kožních onemoc-

nění nepostihujících cévy. Jiní autoři (14) při vyšetření 30 pacientů se subklinickou lupusovou nefropatií (různé typy mezangioproliferativní glomerulonefritidy), ale s již přítomnou Ma prokázali, že její výskyt je závislý (statisticky významně) na nižší hladině C3 složky komplementu a také na nižším věku souboru. V jiných sestavách byly prokázány korelace mezi intenzitou P a hodnotou dusíkatých katabolitů a délkou přežívání nemocných se SCHP, jmenovitě u SLE (2, 3, 8).

Tabulka 1

### Difuzní choroby pojiva s možným poškozením ledvin

	Četnost léze ledvin	Charakter hlavních změn
Systémový lupus erythematosus	60–80 %	GLNF podle stadia (I–VI)
Systémová sklerodermie	15–50 %	Cévy – fibrinoidní degenerace
Polymyositida-dermatomyositida	? %	GLNF mezangioproliferativní
Polyarteritis nodóza	85 %	Vaskulitida + fokální nekrot. GLNF
Hypersenzitivní vaskulitidy	50 %	Fokální segment, prolifer. GLNF (srpky)
Wegenerova granulomatóza	50 %	Fokální nekrotizující GLNF
Sjögrenův syndrom	4–6 %	GLNF imunokomplexová, intersticiální nefritida
Sharpův syndrom	20–40 %	GLNF mezangioproliferativní membranózní nefropatie

GLNF – glomerulonefritida

? – údaje v dostupné literatuře nenalezeny

### Soubor nemocných a metodika

S cílem zjistit přítomnost Ma jako markeru včasné detekce nefropatie byla vyšetřena skupina 50 nemocných se SCHP. Základní rozdělení souboru nemocných je v tab. 2. Nemocní splňovali diagnostická kritéria podle zásad obecně přijatých revmatologickou společností. V době stanovení diagnózy SCHP měli všichni nemocní fyziologické hodnoty sérového kreatininu, dusíku močoviny, kyseliny močové,

Tabulka 2

## Rozdělení souboru nemocných podle věku a diagnózy

	Počet	Prům. věk	Věkové rozmezí	SLE	SSc	PM/DM
Celkem	50	32	20–55	27	13	10
Muži	18	35	22–48	7	6	5
Ženy	32	29	20–55	20	7	5

SLE – systémový lupus erythematoses

SSc – systémová sklerodermie

PM/DM – polymyositida-dermatomyositida

glykémie. Anamnéza stran jiné nefropatie byla němá. Nemocní neměli zvýšený krevní tlak, vyloučena byla i přítomnost jiného závažného postižení, např. vitálních orgánů (srdce a plic), nebo přítomnost jiného onemocnění, které by mohlo být též zdrojem P nebo Ma. Z parametrů detekujících aktivitu základní choroby byly sledovány hodnoty sedimentace erytrocytů, hladiny kyseliny sialové, C3 a C4 složka komplementu, u nemocných SLE vazba anti DNP protilátek ELISA metodou. Výsledky těchto šetření, potvrzujících aktivitu základního onemocnění, však nejsou uvedeny, protože přímo nesouvisí se sledovanou problematikou, tj. s detekcí Ma. Metodika stanovení Ma je popsána v našem sdělení o vyšetřování Ma při poruše metabolismu lipidů (4).

Kvantitativní stanovení bílkoviny v moči bylo prováděno sety Microprotein (urine) od firmy Eli-tech diagnostics, Francie. Principem metody je vazba bílkovin obsažených v moči s pyrogallovou červení a molybdátem za tvorby barevného komplexu. Hodnocení vzorku se provádí fotometricky. Hraniční citlivosti metody je 40 mg/l bílkovin v moči.

## Výsledky

Přítomnost P byla prokázána u 20 nemocných celé sestavy, tj. ve 40 %, z toho u 15 nemocných se SLE, u 3 nemocných se systémovou sklerodermií (SSc) a u dvou nemocných s polymyositidou-dermatomyositidou (PM/DM). Nejvyšší výskyt P byl prokázán u SLE (55,55 % vyšetřených). Ani procento výskytu P u SSc a PM/DM není u vstupního vyšetření při diagnostice onemocnění zanedbatelné (23,07 %, resp. 20 %) (tab. 3).

Přítomnost Ma byla zjištěna navíc (u nemocných bez P) u dalších 7 nemocných, tj. ve 14 % sestavy. Z toho 4krát u SLE, 2krát u SSc a 1krát u PM/DM (tab. 4). Znamky postižení ledvin – podle nálezu P nebo Ma – byly tedy prokázány u 54 % nemocných sestavy se SCHP (tab. 5). Největší postižení ledvin bylo zjištěno u SLE (70,4 %). Ale i u ostatních dvou onemocnění (SSc, PM/DM) byla léze ledvin zjištěna téměř u 1/3 vyšetřených (38,5 %, resp. 30 %). Průměrná hodnota Ma u 4 nemocných se SLE byla 102,75 mg/24 h. U SSc byla u dvou nemocných průměrná hodnota Ma 79,5 mg/24 h a u jednoho nemocného s PM/DM to bylo 89 mg/24 h.

Tabulka 3

## Výskyt proteinurie v souboru nemocných v době diagnózy SCHP

	Počet vyšetřených	Četnost proteinurie	% proteinurie v souboru	% proteinurie u dané diagnózy
Celkem	50	20	40 %	
SLE	27	15	30 %	55,55 %
SSc	13	3	6 %	23,07 %
PM/DM	10	2	4 %	20 %

SCHP – systémové choroby pojiva

SLE – systémový lupus erythematoses

SSc – systémová sklerodermie

PM/DM – polymyositida-dermatomyositida

Tabulka 4

## Výskyt mikroalbuminurie v souboru nemocných v době diagnózy SCHP

	Počet vyšetřených	Četnost Ma	% výskytu Ma v souboru	% Ma u dané diagnózy
Celkem	50	7	14 %	
SLE	27	4	8 %	14,8 %
SSc	13	2	4 %	15,3 %
PM/DM	10	1	2 %	10 %

SCHP – systémové choroby pojiva

Ma – mikroalbuminurie

SLE – systémový lupus erythematoses

SSc – systémová sklerodermie

PM/DM – polymyositida-dermatomyositida

Průměrná hodnota P u 15 nemocných byla 2,76 g/24 h, u 3 nemocných se SSc byla 1,84 g/24 h a u 2 nemocných s PM/DM byla 1,59 g/24 h (tab. 6).

Průměrná hodnota Ma u celého souboru (7 nemocných) byla 94,14 mg/24 h. Průměrná hodnota P u celého souboru (20 nemocných) byla 2,507 g/24 h.

Tabulka 5

#### Výskyt proteinurie a mikroalbuminurie v souboru nemocných v době diagnózy SCHP

	Počet vyšetřených	Četnost P a Ma	% P a Ma v souboru	% P a Ma u dané diagnózy
Celkem	50	27	54 %	
SLE	27	19	38 %	70,4 %
SSc	13	5	10 %	38,5 %
PM/DM	10	3	6 %	30 %

Ma – mikroalbuminurie

P – proteinurie

SLE – systémový lupus erythematoses

SSc – systémová sklerodermie

PM/DM – polymyositida-dermatomyositida

Tabulka 6

#### Kvantita Ma a P u SCHP

	Ø Ma	Rozpětí	Ø P	Rozpětí
SLE	102,75	68–142	2,76	0,73–6,01
SSc	79,5	68–91	1,84	1,66–2,05
PM/DM	89	89	1,59	1,13–2,05
Celkem	94,14	68–142	2,507	0,73–6,01

SLE – systémový lupus erythematoses

SSc – systémová sklerodermie

PM/DM – polymyositida-dermatomyositida

ČMa – průměrná hodnota mikroalbuminurie (mg/24 h)

ČP – průměrná hodnota proteinurie (g/24 h)

terapií pro nemocného hrozbu ledvinného selhání. Ledvinné klubíčko nejvíc postihují systémové vaskulitidy (polyarteritis nodosa, Wegenerova granulomatóza) a systémový lupus erythematoses. V naší sestavě, ze které jsme vyloučili nemocné s arteriální hypertenzí a poruchou glykoregulace, jsme zjistili přítomnost proteinurie a mikroalbuminurie u 70,4 % nemocných se SLE již při vstupním vyšetření. Přítomnost P byla zjištěna u 55,55 % nemocných se SLE, což je známka závažnější ledvinné léze než přítomnost Ma. Tato skutečnost je v souladu s literárními údaji (3). P byla téměř ve všech případech neselektivní. Z literatury je známo, že čím větší je P u SLE, tím horší je prognóza onemocnění (2). U SLE byla zjištěna průměrná hodnota P (2,76 g/24 h) a průměrná hodnota Ma (102,75 mg/24 h). Vzájemné porovnání (statistickými metodami) všech tří skupin nemocných (SLE, PM/DM, SSc) však provedeno nebylo (malý počet vyšetření u PM/DM a SSc). Nicméně i u SSc se ve všech případech jednalo o P neselektivní, což je podle literatury u tohoto onemocnění typické (7). U PM/DM byla u dvou nemocných zjištěna také neselektivní P. Literární údaje o procentu postižení ledvin zde však chybí. Z bioptického materiálu je znám charakter postižení ledvin – mezangioproliferativní glomerulonefritida. Za 1 rok po zjištění SLE se Ma objevila téměř u všech nemocných. Ma u SSc a PM/DM byla za 1 rok zjištěna téměř u 50 % nemocných. Její prokazatelný nárůst v této sestavě však nelze jednoznačně interpretovat. Není jisté, zda byl způsoben progresí základního onemocnění, nebo příslušnou terapií. Proto není zahrnut do tab. 4. Vzhledem k výše uvedeným skutečnostem je pravděpodobné, že časná diagnostika SCHP a časná diagnostika nefropatie s následnou adekvátní léčbou mohou tento nepříznivý trend zvrátit. Alarmující je však zjištění, že více než 50 % nemocných z této sestavy má známky poškození ledvin (P, Ma) již při vstupním vyšetření (při stanovení diagnózy SCHP). Je otázkou dalších studií tohoto typu a další diskuse, zda by v budoucnosti nemělo být zvažováno (po zjednodušení a zlevnění metodiky vyšetřování Ma) její systematické preventivní vyšetřování v populaci, kdy řada nespecifických potíží budí podezření na počínající SCHP.

## Diskuse

Systémové choroby pojiva svojí afinitou k mikrokapilárnímu systému (tedy i ledvinnému glomerulu) představují při pozdním zjištění a neadekvátní

## Závěry

1. Systémové choroby pojiva vyvolávají ve značném procentu poškození ledvin (asi 50 % již při vstupním vyšetření).

2. Největší procento poškození ledvin (P, Ma) bylo u SLE (70,4 % nemocných).
3. Proteinurie zjištěná při vstupním vyšetření je většinou neselektivní.
4. Nutnost systematicky preventivně vyšetřovat Ma u vzorku populace budící podezření na SCHP (nespecifické projevy) se jeví jako racionální opatření k včasné detekci poškození ledvin.

#### Literatura

1. AKMAL, M. – MASSRY, SG. Mixed connective tissue disease. In Massry, SG. – Glassock, RJ. (eds.). *Textbook of Nephrology*. Baltimore, Williams and Wilkins Publi., 1989, p. 703–708.
2. BALOW, JE. – AUSTIN, HA. Lupus nephritis. In Massry, SG. – Glassock, RJ. (eds.). *Textbook of Nephrology*. Baltimore, Williams and Wilkins Publi., 1989, p. 692–702.
3. BRADNA, P. – PALÍČKA, V. – PODZIMKOVÁ, J. – KAČEROVSKÝ, J. – TICHÝ, M. Proteinurie u nemocných systémovými chorobami pojiva. *Rheumatologie*, 1993, roč. 7, s. 79–83.
4. BRNDIAR, M. – MALÍŘ, F. – KAČEROVSKÝ, J. – KNÍŽEK, J. Mikroalbuminurie při poruše metabolismu lipidů. *Voj. zdrav. Listy*, 2001, roč. 70, č. 2, s. 49–53.
5. CAMERON, JS. Rheumatology and the kidney. In *Oxford textbook of clinical nephrology*. Oxford, University Press, 1992, p. 2293–2299.
6. DAWNAY, A. – WILSON, AG. – LAMB, E., et al. Microalbuminuria in systemic sclerosis. *Ann. Rheum. Dis.*, 1992, vol. 51, no. 3, p. 384–388.
7. DONOHOE, JF. Scleroderma and the kidney. *Kidney Int.*, 1992, vol. 41, p. 462–477.
8. DOSTÁL, C. Terapie systémového lupus erythematoses (SLE). Abstrakt. *Čes. Revmatol.*, 2000, roč. 8, č. 4, s. 163.
9. DVOŘÁK, Z. – PODHOLA, M. – MINXOVÁ, L., aj. Nefrologické klasifikační kritérium systémového lupus erythematoses podle ACR a renální biopsie. Abstrakt. *Čes. Revmatol.*, 2000, roč. 8, č. 4, s. 163.
10. KASHGARIAN, M. Lupus nephritis: lessons from the path lab. *Kidney Int.*, 1944, vol. 45, p. 928–938.
11. *Kompendium klinické medicíny*. 1. čes. vyd. Praha, X-Egem, 1996.
12. PEDERSEN, LM. – NORDIN, H. – SVENSSON, B., et al. Microalbuminuria in patients with rheumatoid arthritis. *Ann. Rheum. Dis.*, 1995, vol. 54, p. 189–192.
13. SCHÜCK, O. Progrese chronických renálních onemocnění (experimentální nálezy a možnosti klinické aplikace). *Aktuality v nefrologii*, 1995, č. 1, s. 33–37.
14. VALENTE DE ALMEIDA, R. – ROCHA DE CALVALHO, JG. – DE AZEVEDO, VF., et al. Microalbuminuria and renal morphology in the evaluation of subclinical lupus nephritis. *Clin. Nephrol.*, 1999, vol. 52, no. 4, p. 218–229.

Korespondence: Doc. MUDr. Miroslav Brndiar, CSc.  
Katedra válečného vnitřního lékařství  
Vojenská lékařská akademie J. E. Purkyně  
Třebešská 1575  
500 01 Hradec Králové

Do redakce došlo 10. 6. 2003