

Nefrologie – novinky v subspecializaci „Dětská nefrologie“

Jan Janda
a kolektiv

Jan Janda a kol.

Nefrologie – novinky v subspecializaci „Dětská nefrologie“

Vydal: Institut postgraduálního vzdělávání ve zdravotnictví, Ruská 85, Praha 10

Technická redakce: Jiří Bohatý

Grafická úprava: Jindřich Studnička

Tisk: TISKÁRNA BÍLÝ SLON s.r.o., Plzeň

První vydání, náklad 500 výtisků

ISBN: 978-80-87023-15-0

Anotace

Prezentovaná forma je omezena předem daným rozsahem stránek, takže jsou vybrána jen některá důležitá témata a témata multioborová, např. transplantační nefrologie a urodynamická vyšetření. Celkem v 17 kapitolách je shrnuta současná problematika častých onemocnění uropoetického traktu. Jinak odkazujeme na základní učebnice pediatrie a dětské nefrologie, jejich přehled uvádíme na konci brožury, odděleně uvádíme i některé internetové adresy s možným přístupem k „full text“ prezentacím z renomovaných periodik. Na stránkách Pracovní skupiny dětské nefrologie zájemce nalezne volně přístupná abstrakta jednání Pracovních dnů dětské nefrologie. K doporučené literatuře patří samozřejmě i domácí a zahraniční monografie (Dětská nefrologie, Nefrológia detí a mladistvých, Praktická nefrologie a periodika věnovaná chorobám uropoetického systému a hypertenzi – např. Postgraduální nefrologie, Aktuality v nefrologii, Pediatric Nephrology a další). Později se počítá s navěšením textu a obrazové přílohy na webové stránky s možností aktualizace.

Abstrakt

Text shrnuje celkem 17 kapitol představujících nejdůležitější témata v oblasti onemocnění ledvin a vývodních močových cest u dětí a dorostu. Základní vyšetření, diagnostika, diferenciální diagnostika a léčba respektují domácí i mezinárodní doporučení zaměřená na danou věkovou skupinu. Průvodní obrazová dokumentace na uvedené webové stránce doplňuje text a vložené tabulky.

Autorský kolektiv

**Doc. MUDr. Květa Bláhová, CSc., Doc. MUDr. Jiří Dušek, CSc.,
Prof. MUDr. Jan Janda, CSc., MUDr. Michal Malina, Ph.D.,
Prof. MUDr. Tomáš Seeman, CSc., MUDr. Jaroslav Špatenka, CSc.,
MUDr. Karel Vondrák, MUDr. Jakub Zieg, Ph.D.**

Nefrologické oddělení Pediatrické kliniky 2. LF UK a FN Motol, Praha
Transplantační centrum FN Motol

Obsah

1 Vyšetření moči, screening, laboratoř, automatické systémy, proteomika	17
1.1 Vyšetření moči v ordinaci primární péče	17
1.2 Rutinní vyšetření moči v laboratoři – moč a sediment	18
1.3 Vyšetření morfologie erytrocytů	18
1.4 Kvantitativní proteinurie	19
1.5 Proteomika moči	19
2. Vyšetření glomerulární filtrace	20
2.1 Inulinová clearance	20
2.2. Clearance endogenního kreatininu.	20
3 Renální biopsie	23
3.1 Historie	23
3.2 Indikace biopsie	23
3.3 Cíl biopsie	23
3.4 Přínos renální biopsie	23
3.5 Indikace renální biopsie	23
3.6 Kontraindikace renální biopsie	24
3.7 Provedení renální biopsie	25
3.8 Komplikace renální biopsie	25
3.9 Zpracování získaného vzorku ledvinné tkáně	26
3.10. Interpretace	26
4 Vrozené a genetické příčiny a molekulárně genetické vyšetření nefropatií a uropatií	27
4.1 Úvod	27
4.2 Choroby ledvin	27
4.3. Základní pojmy	28
4.4. Přehled nejčastějších a nejzávažnějších vrozených a geneticky podmíněných nefropatií/uropatií	28
5 Cystická onemocnění ledvin	31
5.1 Rozdělení cystických onemocnění ledvin:	31
5.2 Autozomálně dominantní polycystické onemocnění ledvin (ADPKD)	31

5.3 Autozomálně recesivní polycystické onemocnění ledvin (ARPKD)	32
5.4 Syndrom renálních cyst a diabetu (RCAD syndrom)	34
5.5 Nefronoftíza (NPHP)	34
5.6 Multicystická dysplázie ledvin (MCDK)	35
5.7 Tuberozní skleróza (TS)	35
5.8 Solitární cysty	36
6 Infekce močových cest (IMC) u dětí a dorostu	37
6.1 Definice IMC	37
6.2 Epidemiologie infekce močových cest	37
6.4 Diagnostická kritéria – významná bakteriurie	39
6.5 Nomenklatura klinické manifestace IMC	39
6.8 Klasická vylučovací urografie	41
6.9 Scan ledvin s Tcm99- DMSA	41
6.10 Nukleární magnetická rezonance (NMR)	41
6.11 Jaké je riziko, že u 1. ataky akutní pyelonefritidy postihne infekce parenchym?	41
6.12 Vezikoureterální reflux (VUR)	42
6.13 Průkaz VUR – zobrazovací metody a průkaz VUR, indikace vyšetření	42
6.14 Léčba VUR	43
6.15 Léčba IMC	44
6.16 Chemoprolaxe při recidivujících IMC a VUR	45
6.17 Podpůrná opatření, prevence IMC	45
6.18 Informace rodičům dítěte po 1. atace akutní pyelonefritidy, při recidivách IMC a výskytu vezikoureterálního reflexu	46
7 Tubulointersticiální nefritidy	48
7.1 Patogeneze	48
7.2 Etiologie	49
7.3 Klinický obraz	50
7.4 Laboratorní vyšetření	51
7.5 Zobrazovací metody	51
7.6 Diagnóza	52
7.7 Diferenciální diagnóza u TIN	52
7.8 Léčba	52
7.9 Prognóza	53
8 Glomerulopatie a systémové vaskulitidy	54
8.1 Nejčastější glomerulonefritidy, diagnostika a jejich léčba	54
8.2 Akutní glomerulonefritida (AGN)	54

8.2.1	Incidence AGN	54
8.2.2	Etiologie	55
8.2.3	Patogeneze, patofyziologie	55
8.2.4	Klinický obraz	55
8.2.5	Pomocná vyšetření	55
8.2.6	Terapie	56
8.2.7	Prognóza	56
8.3	Rychle progredující glomerulonefritidy	56
8.3.1	Obraz RPGN	56
8.3.2	Klinický obraz	57
8.3.3	Terapie	58
8.3.4	Prognóza	58
8.4	Chronická glomerulonefritida	58
8.4.1	Morfologické (histologické) dělení CHGN	58
8.4.1.1	Mezangioproliferativní glomerulonefritida (MaPGN)	58
8.4.1.2	Membranoproliferativní glomerulonefritida (synonyma: mezangiokapilární GN, perzistující hypokomplementární GN)	60
8.4.1.3	Membranózní glomerulonefritida	60
8.4.1.4	Glomerulonefritidy při systémových onemocněních	61
8.4.1.5	Systémový lupus erythematoses (SLE)	61
8.4.1.6	Fokální a segmentální glomeruloskleróza (FSGS)	62
8.4.1.7	Dědičné glomerulopatie	62
9	Typický a atypický hemolyticko-uremický syndrom (D+, resp. D- HUS)	65
9.1	Definice	65
9.2	Etiologie	65
9.3	Incidence	66
9.4	Klinický obraz	66
9.5	Průběh, prognóza	66
9.6	Možnosti léčby	66
10	Nefrotický syndrom (NS) u dětí a dorostu	68
10.1	Definice	68
10.2	Etiopatogeneze	68
10.3	Klinický průběh	68
10.4	Diagnostika	69
10.5	Biopsie ledvin	69
10.6	Léčba	70
10.7	Průběh	71

10.8	Prognóza	71
10.9	Jiné formy NS než minimální změny glomerulů	71
10.9.1	Nefrotický syndrom na podkladě fokálně segmentární glomerulosklerózy (FSGS): (viz kapitola glomerulonefritidy)	71
10.9.2	Kongenitální a infantilní nefrotický syndrom	72
10.9.3	Nefrotický syndrom při chronických glomerulonefritidách (GN)	72
10.9.4	Nefrotický syndrom jakou součást systémových onemocnění	72
10.9.5	Nefrotický syndrom na podkladě toxického efektu	72
11	Akutní poškození a selhání ledvin u dětí (ASL)	74
11.1	Nomenklatura	74
11.2	Definice	74
11.3	Epidemiologie	75
11.4	Etiopatogeneze	75
11.5	Klinický průběh, diagnostika:	76
11.6	Léčba	76
11.7	Prognóza ASL	78
12	Chronické onemocnění/selhání ledvin	79
12.1	Nomenklatura	79
12.2	Incidence dětí s CKD V	80
12.3	Mezinárodní studie ESCAPE	80
12.4	Klinický obraz	81
12.5	Konzervativní terapie	82
12.6	Konzervativní léčba a péče o děti s chronickou poruchou funkce ledvin	83
13	Chronické selhání ledvin (CHSL) a eliminační léčba	84
13.1	Nomenklatura	84
13.2	Incidence	84
13.3	Prevalence ESRD	84
13.4	Příčiny chronického selhání ledvin u dětí	85
13.5	Etiopatogeneze	85
13.6	Klinické příznaky CHSL	85
13.7	Konzervativní léčba CHSL	86
13.8	Léčba náhradou funkce ledvin (dialýza, preemptivní transplantace)	87
13.8.1	Peritoneální dialýza (PD)	87
13.8.2	Hemodialýza (HD)	88

14 Transplantace ledvin (TxL) u dětí	90
14.1 Cíl	90
14.2 Počty prováděných TxL u dětí a limity této léčby	90
14.3 Indikace k transplantaci ledviny u dětí a dorostu	91
14.4 Požadavky na dárce ledviny	91
14.5 Histokompatibilita dárce a příjemce a imunitní reaktivita příjemců	92
14.6 Nástup funkce štěpu po transplantaci	92
14.7 Transplantace ledviny od žijícího dárce	93
14.8 Preemptivní transplantace	93
14.9 Technika operačního výkonu	93
14.10 Péče o dítě po TxL	94
14.11 Imunosuprese dítěte po TxL	95
14.12 Komplikace po transplantaci ledviny	96
14.13 Dlouhodobé výsledky transplantací ledvin u dětí	98
14.14 Psychosociální aspekty léčby dětí s CHSL	98
14.15 Předání adolescentního pacienta do péče střediska pro dospělé	99
15 Hypertenze u dětí a dospívajících	100
15.1 Úvod	100
15.2 Definice hypertenze u dětí	100
15.3 Grading hypertenze	100
15.4 Měření krevního tlaku	100
15.5 Prevalence hypertenze u dětí	101
15.6 Klinické projevy hypertenze	101
15.7 Příčiny hypertenze u dětí	102
15.8 Vyšetřovací postup u dítěte s naměřeným zvýšeným TK	102
15.9 Laboratorní a přístrojové vyšetření	103
15.10 Léčba a její cíl	103
15.10.1 Nefarmakologická léčba	104
15.10.2 Farmakologická léčba	105
15.11 Prognóza dětí s hypertenzí	105
15.12 Dispenzarizace dětí s hypertenzí	105
16 Urodynamické vyšetření v dětském věku a poruchy funkce močového měchýře ...	106
16.1 Indikace urodynamického vyšetření:	106
16.2 Uroflowmetrie	107
16.3 Plnicí cystometrie	107
16.4 Fyziologie a patofyziologie mikce	107
16.5 Poruchy funkce močového měchýře	108

17 Noční pomočování	111
17.1 Úvod	111
17.2 Definice enurézy	111
17.3 Incidence, frekvence enurézy	111
17.4 Typy enurézy	111
17.5 Etiologie enurézy	111
17.6 Máme léčit noční pomočování?	112
17.7 Léčba monosymptomatické enurézy	112
17.7.1 Enuretický alarm	113
17.7.2 Desmopresin (DDAVP)	113

Seznam použitých zkratek

ABPM (ambulatory blood pressure monitoring)	ambulantní měření krevního tlaku
ACE	angiotenzin konvertující enzym
AFBN	akutní fokální bakteriální nefritida
AGN	akutní glomerulonefritida
ANCA	protilátky proti cytoplazmě neutrofilních leukocytů
ALG	antilymfocytární globulin
ATG	antithymocytární globulin
APN	akutní pyelonefritida
AS	Alportův syndrom
ASL	akutní selhání ledvin
CAKUT (congenital anomalies of the kidney and urinary tract)	vrozené anomálie uropoetického systému
CKD (chronic kidney disease)	chronické onemocnění ledvin
CT	počítačová tomografie
CyA	cyklosporin A
DDAVP	
(D=deamino-arginin-vasopressin)	desmopresin
DMSA	dimercaptol kyseliny jantarové
ESRD (end stage renal disease)	konečná fáze chronického selhání ledvin
e-GFR	glomerulární filtrace stanovená výpočtem
FSGS	fokální a segmentální glomeruloskleróza:
GFR	glomerulární filtrace
GBM	bazální membrána glomerulu
HUS D+	hemolyticko uremický syndrom na podkladě infekce E. coli
HUS D-	atypický hemolyticko uremický syndrom, geneticky podmíněný
CHGN	chronická glomerulonefritida
IMC	infekce močových cest
HD	hemodialýza
HSP	Henochova-Schönleinova purpura
MaPGN	mezangioproliferativní glomerulonefritida
MCDK	multicystická dysplazie ledvin(y)

SEZNAM POUŽITÝCH ZKRATEK

MCU	mikční cystouretrografie
MSK	medulární houbovitá ledvina
NMR	nukleární magnetická rezonance
MPGN	membranoproliferativní glomerulonefritida
NS	nefrotický syndrom
NS-MCD změnami	nefrotický syndrom s minimálními histologickými
NPHP	nefronoftíza (dříve také Fanconiho nefronoftíza)
PD	peritoneální dialýza
PLDD	praktický lékař pro děti a dorost
PSAGN	akutní glomerulonefritida způsobená infekcí streptokokem
PUJO	subrenální nebo pelviureterální obstrukce
PKD (polycystic kidney disease)	polycystické onemocnění ledvin (ADPKD = autozomálně dominantní, ARPKD = autozomálně recesivní typ)
RB	renální biopsie
RCAD	syndrom renálních cyst a diabetu
RPGN	rychle progredující glomerulonefritida
RRT (renal replacement therapy)	náhradní léčba při selhání funkce ledvin
SLE	systémový lupus erythematodes
Tac	takrolimus
TIN	tubulointersticiální nefritida
TINU	tubulointersticiální nefritida s uveitidou
Tx	transplantace
VVV	vrozené vývojové vady
VUR	vezikoureterální reflux

Klíčová slova

Vyšetření moči, renální biopsie, vyšetření glomerulární filtrace, renální biopsie, vrozené a genetické příčiny a molekulárně genetické vyšetření nefropatií a uropatií, cystická onemocnění ledvin, infekce močových cest (IMC) u dětí a dorostu, tubulointerstiální nefritidy, glomerulopatie a systémové vaskulitidy, typický a atypický hemolyticko-uremický syndrom, nefrotický syndrom u dětí a dorostu, akutní poškození a selhání ledvin u dětí, chronické onemocnění/selhání ledvin, chronické selhání ledvin a eliminační léčba, transplantace ledvin u dětí a dorostu, hypertenze u dětí a dospívajících, urodynamické vyšetření v dětském věku, poruchy funkce močového měchýře a noční pomočování

1 Vyšetření moči, screening, laboratoř, automatické systémy, proteomika

(Jan Janda)

1.1 Vyšetření moči v ordinaci primární péče

Odběr moči: u dítěte schopného močit na povel vždy pokus o odběr moči ze středního proudu i na běžné vyšetření, nejen na bakteriologii. Toaleta zevního ústí uretry vodou a mýdlem, žádné dezinfekční prostředky.

Odběr moči na kultivaci v ambulanci: u spolupracujících střední proud, cévkování močového měchýře v ambulancním provozu lze připustit u děvčat, používat jen měkké výživové cévky. Pokud je rychle dosažitelná mikrobiologická laboratoř, odběr do sterilní zkumavky, jinak využití dip-slide včetně možnosti transportu (**Uri Dulab**, Uricult). Ty je možno dávat poučeným rodičům i domů, kde lze odběr provést ve větším klidu.

Adhezivní sterilní sáčky: kojenci a batolata, když dítě ještě není schopno močit na vyzvání, dlouhá doba nalepení sáčku před získáním moči zvyšuje riziko kontaminace, zvláště u děvčátek.

Suprapubická punkce se běžně nedoporučuje.

Vyšetření testáčními papírky: na všech úrovních – v ambulancním provozu i při lůžkové péči musejí být k dispozici papírky testující pH, měrnou hmotnost moči, bílkovinu, urobilinogen, bilirubin, ketolátky, hemoglobin, glukózu, esterázovou a nitritovou reakci. Papírek krátce ponořit do nádoby s močí (nenechat pacienty na papírek močit!) a hodnotit výsledek v čase podle doporučení výrobce.

Hodnocení specifické hustoty (hustoty) moči a pH je pouze orientační. Esterázová reakce může být falešně negativní při vysoké osmolalitě/hustotě moči. Diagnózu hematurie nelze stanovit pouze při pozitivní reakci na krev (hemoglobin), může jít o hemoglobinurii nebo myoglobinurii. Hematurie se diagnostikuje mikroskopickým vyšetřením moči. Nitritová reakce může být falešně negativní při časté mikci, která je obvyklá u kojenců (v mě-

chýří vyžaduje přeměna nitrátů na nitrity určitý čas, několik hodin). Je třeba respektovat expirační dobu papírků, prošlé např. nemusejí detekovat přítomnost hemoglobinu. I na úrovni primární péče lze využít jednoduchých automatických analyzátorů, testacní proužek se po ponoření do moči vloží do přístroje, který pak vytiskne nález, ten má dokumentační význam. Senzitivita a specifická testacních papírků zdaleka nedosahuje 100 % (senzitivita esterázové reakce v rozmezí cca 70–90 %, v průměru cca 83 %, u nitritového je reakce nižší, v průměru pouze o něco více než 50 %). Vyšší validitu než esterázová reakce a nitritový test má nález pyurie v nativní moči.

Negativní výsledek těchto 3 parametrů (esterázová reakce, nitritový test a normální počet leukocytů v moči) **IMC jeví senzitivitu 99,8 %**. **S vysokou pravděpodobností vylučuje IMC a proto při chybění klinických známek IMC není kultivační vyšetření moči nutné.**

Kyselina sulfosalicylová v ordinaci PLDD a na ambulanci dětského lůžkového oddělení: hodnocení hraniční proteinurie testacními papírky je často problematické, v těchto případech má vyšší diferenciální schopnost test s 20% kyselinou sulfosalicylovou. Zákal se hodnotí ve zkumavce proti černému pozadí, pak je možno dobře hodnotit i opalescenci. Hodnocení zákalu po přidání několika kapek kyseliny sulfosalicylové: 1+ = skrze zákal ve zkumavce přiložené k textu jej lze dobře číst, 2+ = text lze tušit, nelze číst, 3+ = silný zákal, 4+ = často sraženina, okolo se může moč i vyjasnit. Kyselinu je možné předepsat na recept i rodičům dětí s nefrotickým syndromem k domácím kontrolám, výsledky zaznamenává rodina.

Mikroskopické vyšetření moči na úrovni ambulantního provozu/na lůžkové stanici dětského oddělení: jednoduchá metoda (Stansfeld- Webb) – běžný mikroskop se zvětšením okolo 350x, kalibrovaná komůrka (např. podle Bürkera). V 1 μ l nativní necentrifugované moči může být maximálně 20 leukocytů a 10 erytrocytů.

1.2 Rutinní vyšetření moči v laboratoři – moč a sediment

Řada laboratoří již neprovádí klasické vyšetření moči chemicky a sedimentu, používá se automatický analyzátor hodnotící počet elementů v 1 μ l necentrifugované moči. Horní hranice normy v tomto objemu moči je rovněž 20 leukocytů a 10 erytrocytů. Vyšetření močového sedimentu má však přece jen vyšší validitu než vyšetření nativní necentrifugované moči. Proto je snaha perspektivně využívat přístroje, které automaticky moč centrifugují a pak hodnotí. Vždy nutná domluva lékaře s laboratoří o normách a úskalích metody.

1.3 Vyšetření morfologie erytrocytů

Glomerulární, resp. neglomerulární hematurie: při manuálním vyšetření močového sedimentu je optimální použít mikroskop s fázovým kontrastem, podmínkou je ale i zkušený personál. Dysmorfní erytrocyty se mohou objevit i v případě neglomerulární hematurie, posouzení nálezu není jednoduché. Jsou ale již pracoviště, kde hodnocení provádí automat. Při nejasné hematurii by toto vyšetření mělo být rutinou.

1.4 Kvantitativní proteinurie

Hodnotí se odpad bílkoviny, optimálně za 24 hod., horní hranice normy je 100 mg/m² tělesného povrchu/24 hodin. U dětí je přesný sběr za tak dlouhou dobu problematický, lze tedy hodnotit i kratší sběrný interval a pak přepočíst odpad za 24 hod.

Kvantitativní vyšetření bílkoviny v moči: mezinárodní doporučení považují za patologickou proteinurii odpad bílkoviny v moči vyšší než 4 mg/m²/hod., to odpovídá za 24 hod. 96 mg, z praktického hlediska tedy vyšší než 100 mg/m²/24 hod. Sběr moči po dobu 24 hod. (ale i kratší intervaly) je ale z technického hlediska, zvláště u menších dětí, problematický. Proto se používá **orientační vyšetření jednorázového vzorku moči** (spot urine) s použitím indexů: **bílkovina v mg; kreatinin v mmol** (index vyšší než 20 odpovídá patologické proteinurii). Možno použít i indexu **bílkovina v mg/mOsm moči**. Index vyšší než 0,4 ukazuje na patologickou proteinurii. Podobným způsobem lze vyšetřovat mikroalbuminurii u dětí/adolescentů při hypertenzi nebo u diabetiků.

1.5 Proteomika moči

Proteom = proteiny a peptidy přítomné v moči, které jsou specifické pro určité morfologické struktury uropoetického traktu a mohou být markery určitých diagnóz (např. vezikoureterální reflux). Neinvazivní vyšetření pomocí kapilární elektroforézy spojené s masovou spektrometrií. V budoucnu lze očekávat významné korelace se specifickými diagnózami, to se ukazuje např. u pacientů s vezikoureterálním refluxem, obstrukcí uropoetického traktu, ale i u různých glomerulopatií. Uplatnění může v budoucnu toto vyšetření najít i u jiných diagnóz než nefropatií/uropatie, nejdále je testování složení moči u pacientů s apendicitidou, dokonce se uvažuje o testacích proužcích indikujících akutní zánět apendixu. Atraktivní je samozřejmě neinvazivní přístup k diagnostice. Je zřejmé, že pokud by se toto vyšetření rozšiřovalo, bude třeba náročnou techniku a hlavně i interpretaci nálezů centralizovat na technicky i personálně dobře vybavená pracoviště.

2. Vyšetření glomerulární filtrace

(Jiří Dušek)

2.1 Inulinová clearance

Za zlatý standard pro stanovení glomerulární filtrace se stále považuje **inulinová clearance**. Pro její technicky náročné provedení se metoda nikdy nerozšíří do klinické praxe (katetrizace močového měchýře, infuze inulinu, začátek stanovení až po dosažení rovnovážného stavu). Obdobné metody, které používaly jen jednu injekci např. iohexolu, se také v klinické praxi rutinně nepoužívají.

2.2. Clearance endogenního kreatininu.

Podmínkou tohoto vyšetření je přesný sběr moči se stanovením koncentrace kreatininu v moči. Pokud se např. při 5 mikcích/24 hod. jedna porce ztratí a ostatní by byly objemově stejné, pak by byla glomerulární filtrace o 20 % nižší. Proto se hledaly a hledají možnosti, jak stanovit glomerulární filtraci bez sběru moči. V roce 1976 Schwartz s Haycockem publikovali rovnici, podle níž bylo možné vypočítat (odhadnout) GFR bez sběru moči. Pro její jednoduchost se rovnice rychle se rozšířila. $GFR (ml/min/1,73m^2) = 0,55 \times \text{tělesná výška (cm)} / \text{plasmatický kreatinin (mg \%)}$.

K první změně došlo při přechodu na SI soustavu, z indexu 0,55 se stal index 0,808. Později byla tato rovnice revidována a byly doporučeny jiné indexy pro kojence a dorostový věk od 12 let. V průběhu doby bylo prokázáno, že tato rovnice GFR nadhodnocuje, proto byl hledán a matematicky modelován jiný vzorec, který by více přiblížil skutečnou glomerulární filtraci. Dalším faktorem, který situaci kolem výpočtu GRF zkomplikoval, byla **změna metodiky stanovení sérového kreatininu**, přechod ze stanovení Jaffeho chromogenní substance na enzymatické stanovení kreatininu. Po určitou dobu jsme v jednom vzorku krve od stejného pacienta stanovovali sérový kreatinin současně Jaffeho a enzymatickou metodou.

Zjistili jsme, že Jaffeho metoda při hladině sérového kreatininu 0–100 μmol proti enzymatické metodě nadhodnocuje hodnotu kreatininu v průměru o 20 μmol , při hodnotách kreatininu okolo 200 μmol se rozdíl vyrovnal a při hladině kreatininu nad 300 μmol dostaneme při použití enzymatické metody výsledky o cca 23 μmol vyšší.

Viz graf 1, na kterém je uveden rozdíl hodnot sérového kreatininu při vyšetření oběma metodami.

2.3. Stanovení glomerulární filtrace výpočtem bez sběru moči

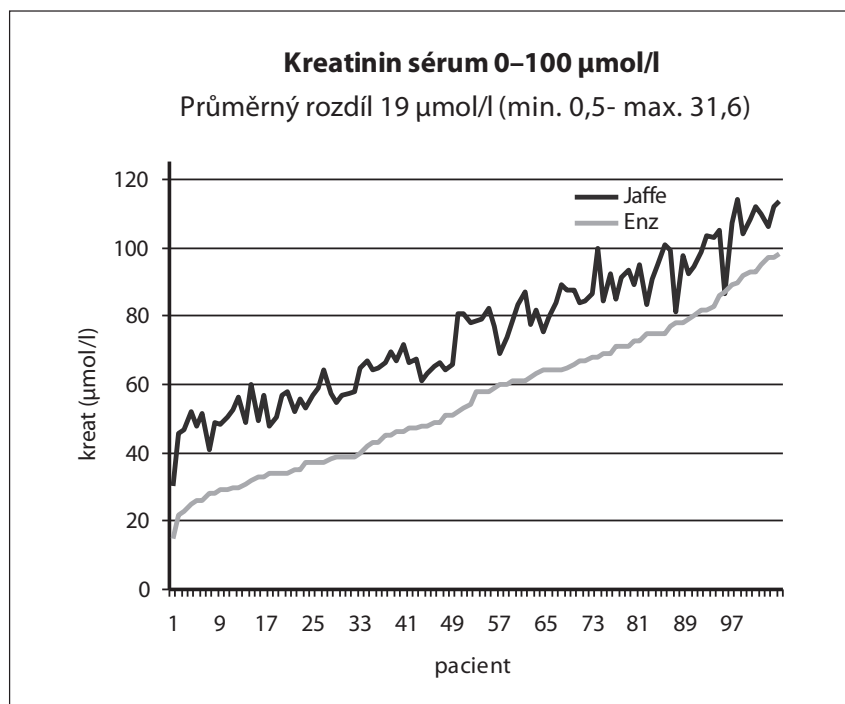
V roce 2009 publikoval G. Schwartz novou a přesnější rovnici pro výpočet glomerulární filtrace u dětí. Tato rovnice již není tak jednoduchá, jako byla ta původní. Pro výpočet glomerulární filtrace potřebujeme navíc stanovit hladinu cystatinu C a BUN. Její výsledná podoba je následující:

$$eGFR \text{ (ml/min/1.73 m}^2\text{)} = 39.1 [\text{height (m) / Scr (mg/dl)}]^{0.516} \times [1.8 / \text{cystatin C (mg/L)}]^{0.294} [30 / \text{BUN (mg/dl)}]^{0.169} [0.199 \text{ male} [\text{height (m)/1.4}]^{0.188}$$

Vzhledem k tomu, že hodnotu clearance při použití této komplikované rovnice nelze snadno vypočítat, byla vyvinuta i zjednodušená („bed side“) rovnice:

e GFR = 41,3 [výška (m)/ Scr (mg%)]. Vzhledem k tomu, že v některých zemích se používá SI soustava, byla tato rovnice následovně upravena takto:

$$eGFR \text{ (ml/min/1,73 m}^2\text{)} = [36,2 \times \text{výška (cm)}] : [P_{kr} \text{ (}\mu\text{mol/l)}].$$



Graf 1: Pokles GFR před dlouhodobou léčbou ramipilem a během ní

Výsledek vyjadřuje glomerulární filtraci v ml za 1 minutu/1.73 m² tělesného povrchu. Pokud chceme výsledek filtrace vyjádřit v ml/sec, pak je třeba takto získanou hodnotu vydělit 60. V současné době při výpočtu glomerulární filtrace máme dvě možnosti: buď použijeme zkrácenou rovnici a glomerulární filtraci snadno vypočteme, nebo necháme v laboratoři navíc stanovit močovinu a cystatin C a k výpočtu využijeme kalkulátorů, které můžeme najít na webu např. http://www.nephron.com/peds_nic.cgi.

3. Renální biopsie

(Jiří Dušek)

Renální biopsie (RB) má nezastupitelné místo v diagnostice ledvinných chorob, které postihují glomeruly, tubuly i intersticiium. Nejčastěji je indikována u glomerulárních onemocnění.

3.1 Historie

V roce 1934 byla provedena první perkutánní biopsie Ballem. Kark a Muehrcke v roce 1954 zavedli metodu perkutánní biopsie s lokalizací ledviny intravenózně podanou kontrastní látkou za použití Franklinovy modifikace Vim-Silvermanovy jehly.

3.2 Indikace biopsie

Z diagnostických, terapeutických a posudkových důvodů je třeba znát stav renálního parenchymu.

3.3 Cíl biopsie

Cílem biopsie je co nejšetrnější odběr renální tkáně k histologickému vyšetření a následné zhodnocení vzorků patologem školeným v subspecializaci nefropatologie.

3.4 Přínos renální biopsie

Přínosem RB je zhodnocení stavu renálního parenchymu – glomerulů, tubulů, renálního intersticia, juxtaglomerulárního aparátu, bazální glomerulární membrány, stavu renálních cév, lokalizace a velikosti depozit imunokomplexů. RB je potřebná pro stanovení diagnózy, zhodnocení rozsahu poškození ledvin a aktivity onemocnění, je nezbytná před zahájením invazivní dlouhodobé terapie (kortikoidy či imunosupresivy).

RB je možné provést několika způsoby, nejpoužívanější je biopsie perkutánní.

3.5 Indikace renální biopsie

- 1) kongenitální nefrotický syndrom
- 2) netypický nefrotický syndrom (snížení C_3 , hypertenze, pokles renální funkce, makroskopická hematurie, začátek nad 8–10 let)
- 3) kortikorezistentní nefrotický syndrom
- 4) kortikodependentní nefrotický syndrom

- 5) akutní selhání ledvin nejasné etiologie
- 6) podezření z rychle progredující glomerulonefritidy
- 7) postižení ledvin při systémovém onemocnění
- 8) familiární nefritida (rozlišení Alportova syndromu, benigní familiární hematurie a familiárních glomerulonefritid např. IgA
- 9) protrahovaná proteinurie (vyloučení chronické)
- 10) diskutabilní indikací je protrahovaná mikroskopická hematurie
- 11) indikace z posudkových důvodů u protrahovaných nálezů v moči – sport, výběr povolání atd.
- 12) atypicky probíhající akutní glomerulonefritida
- 13) chronická glomerulonefritida – posouzení rozsahu postižení ledvin, aktivity onemocnění, nezbytné k rozhodnutí o imunosupresivní léčbě
- 14) rebiopsie z důvodu posouzení účinku terapie či průběhu choroby
- 15) transplantovaná ledvina (akutní rejekce, chronické rejekční nefropatie, léková nefrotoxicita, rekurence původní choroby ledvin)

3.6 Kontraindikace renální biopsie

- 1) Poruchy krevní srážlivosti
- 2) Trombocytopenie
- 3) Nekorigovaná hypertenze (zvýšené riziko krvácení)
- 4) Tumor ledviny (intraabdominální diseminace)

Relativní kontraindikace

- 1) Solitární ledvina byla absolutní kontraindikací punkční biopsie; v současnosti se biopsie u solitární ledviny považuje pouze za relativní kontraindikaci, opakovaně jsme jí na našem pracovišti bez komplikací provedli
- 2) Morfologické anomálie ledvin (často spojené s anomáliemi renálních cév)
- 3) Cystická onemocnění ledvin (možnost poranění cyst, vznik močové píštěle)
- 4) Hydronefróza (zúžená vrstva parenchymu, močová píštěl)
- 5) Perinefritický absces (diseminace infekce)
- 6) Akutní bakteriální zánět ledviny
- 7) Rozsáhlá nefrokalcinóza
- 8) Malá svrůstělá afunkční ledvina
- 9) Významná obezita?

U dítěte s akutním respiračním onemocněním by renální biopsie měla být odložena. Neklidný a nespolupracující pacient je považován za kontraindikaci provedení biopsie v premedikaci a lokální anestezii. U takových pacientů je RB je provedena v celkové anestezii. V současné době se perkutánní punkční RB provádí pomocí automatických odběrových zařízení, k lokalizaci ledviny se používá ultrazvuk.

Výhodou biopsie provedené pod sonografickou kontrolou je nepřítomnost rentgenového záření, odpadá riziko alergické reakce po podání kontrastní látky znázorňující polohu ledvin, nejsme limitováni ani funkcí ledvin. Zavedení této metody snížilo počet vpichů při biopsii a zlepšilo výtěžnost RB.

3.7 Provedení renální biopsie

Punkční biopsii je možné provést buď v celkové anestezii, nebo v premedikaci s lokální anestezii. Obě možnosti mají své zastánce ve světě i v ČR. Při celkové anestezii bude výkon delší. Celková anestezie je dalším možným rizikem pro pacienta, dítě je většinou intubováno. Současné podložení pod rameny (vyžadováno anesteziology) a dolní aperturou hrudní (vyrovnání bederní lordózy) také není šťastné. Výhodou je, že dítě v průběhu biopsie bude zcela v klidu. Pokud se rozhodneme pro druhou variantu, pak je třeba dítě premedikovat v dostatečném předstihu a před výkonem provést lokální anestezii. U malých, neklidných a nespolupracujících dětí použijeme z důvodu bezpečnosti celkovou anestezii. Renální biopsii u starších dětí provádíme v premedikaci preparátem Dormicum podaným nejčastěji i.m., méně často i.v. Na našem pracovišti počet renálních biopsií provedených v celkové anestezii nedosahuje ani 10 % všech biopsií. Vlastní výkon provádíme vždy ráno ve spolupráci se zkušeným sonografistou u premedikovaného dítěte. Nejprve provedeme sonografické vyšetření ledvin k vyloučení anomálií, lokalizujeme dolní pól ledviny, stanovíme místo vpichu a provedeme infiltraci tkání 1% Mesocainem. S odstupem provedeme odběr renálního parenchymu.

Jako u jiných invazivních vyšetření, která vyžadují určitou zručnost a zkušenost, platí i pro renální biopsii – s větším počtem výkonů klesá i riziko komplikací spojených s výkonem. Obtížná interpretace výsledků histologického vyšetření, rozhodnutí o dalším léčebném postupu, zvážení rizik spojených s případnou léčbou a nebo naopak rozhodnutí o tom, že pacient nebude léčen, je velmi komplikované. Z těchto důvodů musí být provádění renální biopsie vyhrazeno specializovaným nefrologickým centřům.

3.8 Komplikace renální biopsie

Riziko spojené s tímto výkonem je třeba minimalizovat pečlivým vyšetřením a přípravou dítěte před biopsií. Nejčastější komplikací jsou krvácivé projevy. Vzhledem k tomu, že ledvinový parenchym je tvořený převážně většiny kapilárami i cévami s větším průsvitem, musí při odběru tkáně vždy dojít k určitému krvácení z renálního parenchymu. Nelze ani vyloučit poranění cévy při průniku jehly bederními svaly. Výsledkem jsou hematomy perirenální, subkapsulární nebo intrarenální. Je otázkou, zda malé hematomy, které jsou bezpříznakové (a lze je zjistit jen následným podrobným vyšetřením sonograficky), hodnotit jako komplikaci renální biopsie. Vpich do ledviny většinou způsobí mikroskopickou hematurii a v některých vzácných případech i hematurii makroskopickou. Mikroskopická hematurie, nevelká bolestivost břicha a bederní krajiny vymizí obvykle v průběhu několika

dní (1–3 dnů). U některých pacientů s izolovanou proteinurií před biopsií se hematurie po výkonu nemusí vůbec vyskytnout. Za komplikace biopsie se považuje prolongovaná makroskopická hematurie nebo přítomnost koagul v moči. V literatuře se udává 5–7% výskyt makroskopické hematurie po biopsii ledvin u dětí s tím, že v 1–1,7 % je nutné podat krevní převod ke korekci anemie. Velké hematomy, které působí překážku odtoku moči, se rozpouštějí urokinázou. Za komplikaci RB se považuje vznik arterio-venózní píštěle. Její frekvence velmi záleží na metodě průkazu. V našem souboru jsme diagnostikovali arterio-venózní fistule u 4 % dětí. Fistule se většinou uzavírají spontánně a většina není ani diagnostikována. V literatuře byla popsána ruptura ledviny ve spojitosti s biopsií, hemoragický šok ze silného krvácení, pro které bylo nutné provést nefrektomii a je publikováno i úmrtí po renální biopsii. Při provedení biopsie se vždy snažíme, abychom získali reprezentativní vzorek.

3.9 Zpracování získaného vzorku ledvinné tkáně

Získání reprezentativního vzorku renálního parenchymu je jenom první důležitý krok. Dalším důležitým krokem je histologické vyšetření zkušeným nefropatologem. Vyšetření světelným mikroskopem, imunofluorescenční a elektronmikroskopické vyšetření je v současné době považováno za standardní.

3.10. Interpretace

Interpretace histologických nálezů závisí na zkušeném neuropatologovi, který nálezy demonstruje klinickému nefrologovi. V nejasných a komplikovaných případech je závěr společný – diskuse spočívá na korelaci mikroskopických nálezů s klinickým obrazem pacienta.

4 Vrozené a genetické příčiny a molekulárně genetické vyšetření nefropatií a uropatií

(Tomáš Seeman, Michal Malina)

4.1 Úvod

Od přečtení kódující části lidského genomu v roce 2003 exponenciálně narostl počet vysvětlení geneticky podmíněných chorob. Navíc došlo k řádovému poklesu nákladů na identifikaci jednotlivých genů i sekvenování kompletního lidského genomu. Toto tempo samozřejmě vede k masivnímu nárůstu objevů funkce genů a vysvětlení spojitosti s fenotypem nemocí. V květnu 2012 je v největší databázi shromažďující informace o monogenních onemocněních Online Mendelian Inheritance of Man (OMIM) na 3485 záznamů o chorobách s popsáním fenotypem a molekulárně geneticky osvětleným pozadím. Z tohoto množství je cca 100 genů spojováno s primárně nefrologickými dědičnými chorobami (v roce 2005 to bylo 50–60 genů). Toto množství se tedy za posledních 5 let skoro zdvojnásobilo. Znalost genetického pozadí choroby se v současnosti stává rutinní částí diagnostiky a vzhledem k trendu individualizace medicíny a propadu cen celogenomového sekvenování časem bude nabývat větší důležitosti i mimo monogenní choroby.

4.2 Choroby ledvin

Choroby ledvin způsobené poruchou jednoho genu (monogenní) lze standardně klasifikovat podle typu dědičnosti (dominantní/recesivní, autozomálně či gonozomálně), ale nejčastěji se používá klasifikace kombinující popis klinického obrazu a dělení podle fyziologických funkcí podjednotek nefronu. Podle této klasifikace rozlišujeme nemoci glomerulů (glomerulopatie), nemoci tubulů (tubulopatie), cystické choroby ledvin a dále rozličné kombinované syndromy a metabolická postižení s vyjádřenou patologií ledvin.

Molekulární genetika je u většiny monogenních chorob využívána hlavně pro detailní diagnostiku. Nalezení přesného patofyziologického pozadí nemoci nám může poskytnout

další vhléd pro klinická rozhodnutí – prognostická a v některých případech i terapeutická. Modelovým příkladem mohou být monogenně podmíněné formy nefrotického syndromu, způsobené mutacemi v genech kódujících proteiny štěrbinové membrány v glomerulech (podocin a nefrin). Včasná diagnostika mutací v kauzálních genech umožňuje tyto pacienty ušetřit biopsie ledviny a dlouhodobé léčby kortikoidy a dalšími imunosupresivy. Navíc jejich prognóza je vzhledem k chybění rekurence nefrotického syndromu po transplantaci ledviny na rozdíl od pacientů s idiopatickými formami výrazně lepší. Dalším modelovým případem může být D-HUS, kde objev etiologie tohoto onemocnění přispěl k rychlému nasazení cílené biologické terapie.

4.3 Základní pojmy

Hereditární = dědičný. Týká se způsobu přenosu onemocnění – dědičný označuje přenos z generace na generaci, tj. autozomálně či gonozomálně dominantní přenos. Příčinou jsou dominantní mutace v zárodečných buňkách, které vedou k postižení již u heterozygotů a onemocnění, která mutace způsobují, se přenáší s 50% pravděpodobností na potomky.

Familiární = rodinný. Týká se autozomálně recesivního přenosu – mutace v zárodečných buňkách má recesivní charakter, a proto se v rodině narodí zdravým rodičům (heterozygotům) jedno či více dětí s identickou poruchou (homozygotů) s 25% pravděpodobností.

Kongenitální = vrozený. Týká se doby manifestace onemocnění – těsně po narození. Výraz nic neříká o příčině afekce, neboť vrozené vady mohou být nedědičné v důsledku teratogenních vlivů nebo v důsledku mutace v somatických buňkách, která se nepřenáší na potomky, ale i dědičné z mutací v germinálních buňkách, které jsou předávány na potomstvo.

Hereditární nebo familiární onemocnění mohou být kongenitální (např. kongenitální nefrotický syndrom, který je autozomálně recesivně dědičný, manifestuje se těsně po narození), ale mohou se manifestovat až v dospělosti (např. autozomálně dominantní polycystické onemocnění ledvin). Kongenitální – vrozená onemocnění mohou být hereditární nebo familiární, tedy dědičná nebo rodinná (příkladem může být opět autozomálně recesivní kongenitální nefrotický syndrom), ale i nedědičné, stochastické (např. multicystická dysplazie ledviny).

Hereditární, familiární nebo kongenitální onemocnění ledvin tvoří cca 15 % všech onemocnění ledvin u dětí. Jejich klinický význam spočívá v progresivitě afekce, vedoucí často k chronickému selhání ledvin s nutností náhrady funkce ledvin (dialýza, transplantace). **Více než 50 % dětí na dialýze** dospělo do chronického selhání ledvin z důvodu dědičného nebo vrozeného onemocnění ledvin či vývodných močových cest. Znalostí těchto onemocnění lze některým případům předejít (primární prevence – zejména prenatální diagnostikou) nebo zlepšit jejich prognózu (sekundární prevence – zejména včasná diagnostika s prevencí rozvoje komplikací, v některých případech i zpomalení progresu onemocnění!).

4.4 Přehled nejčastějších a nejzávažnějších vrozených a geneticky podmíněných nefropatií/uropatií

Vrozené vývojové vady (VVV) ledvin a močových cest (CAKUT – congenital anomalies of the kidney and urinary tract)

Vývoj a funkce uropoetického systému jsou determinovány geneticky, a proto vrozené vady a dědičné choroby tvoří široké spektrum od abnormit morfologických přes funkční poruchy až k nádorům. Kongenitální strukturální abnormity se mohou manifestovat od narození po dospělost, jejich klinická závažnost může být nevýznamná (jsou odhaleny náhodně), jiné mohou být záhy letální. Většina vrozených vad uropoetického traktu je determinována polygenně, i když heritabilita je vysoká (často 30-40 %), případně jsou téměř pravidelnou součástí abnormit z chromozomálních aberací a mnoha mendelovskými dědičných syndromů (např. branchio-oto-renální syndrom, renal coloboma syndrom nebo syndrom renálních cyst a diabetu). Z pohledu přítomnosti přidružených anomálií lze tedy CAKUT rozdělit na izolované a asociované s jinými vrozenými vadami.

Ageneze/hypoplázie ledvin

Bilaterální nevyvin ledvin je časně letální, frekvence afekce je 1:10000 a téměř 3x častěji se vyskytuje u chlapců než děvčat. *Unilaterální* ageneze ledviny se vyskytují významně častěji (asi 1 : 3–4000). Prognóza dětí závisí na případném poškození kontralaterální funkčně solitární ledviny.

Renální dysplázie

Je výsledkem abnormálního vývoje metanefros, postihujícího organizaci struktury a diferenciaci kanálků a je tedy zjištělná jen histopatologickým vyšetřením. Dysplastické malformace se dělí na 3 klinické typy :

- 1) *obstruktivní* – je obvykle bilaterální, neboť je spojena s chlopní zadní uretry; výskyt je obvykle sporadický a často je součástí např. Prune belly syndromu,
- 2) *multicystické* ledviny jsou deformované množstvím cyst, mohou být ektopické a hyperplastické, ale i solidní hypoplastické; obojí mohou být bilaterální i unilaterální (dystopické) a mohou imitovat syndrom Potterové,
- 3) *syndromologické*, často se vyskytují sporadicky v důsledku čerstvě vzniklé chromozomální aberace (Pätauův a Edwardsův syndrom) i autozomálně recesivní mutace (např. Meckelův syndrom).

Strukturální abnormity ureteru

I nezávažné tvarové anomálie ureteru mají obvykle genetickou etiologii. **Duplikace** se samostatným pánvičkovým systémem představuje ren duplex či spojení zdvojených ureterů vede k ureter fissus. Výskyt duplikací uropoetického systému je vysoký (1 : 50–300) a ve 20 % jde o bilaterální anomálii. Klinická prognóza je obvykle dobrá, většina je asymptomatických,

ale asi 20 % je komplikováno pyelonefritidami, hydronefrózou, a to dvojnásobně častěji u žen než u mužů. Zdá se, že se jedná o autozomálně dominantní afekci s vysoce variabilní expresí. Také **vezikoureterální reflux (VUR)** je důsledkem dysmorphogeneze ureterálního pupenu, je častou urologickou abnormalitou u dětí s infekcemi močových cest (prokazuje se u 20–50 % dětí s infekcemi močových cest), avšak byl popsán i u 1 % zdravých dětí bez anamnézy infekce močových cest. Familiární výskyt VUR byl popsán dokonce v 27–51 % případů VUR. Dědičnost v rodinách s familiárním VUR bývá většinou autozomálně dominantní s různou penetrancí. Mutace několika genů byly prokázány u pacientů s VUR, např. PAX2, ROBO2 nebo HNF1-beta, je tedy nepochybné, že familiární VUR je geneticky heterogenní onemocnění. Někteří autoři předpokládají i multifaktoriální dědičnost. V rodinách dětí s VUR tedy musíme počítat se zvýšeným výskytem VUR, avšak vyšetřování sourozenců dětí s VUR na přítomnost VUR je kontroverzní a zatím se v praxi nedoporučuje. **Subrenální nebo pelvi-ureterální obstrukce (PUJO)** je nejčastější obstrukční uropatii, která může vést až k úplnému zániku funkce ledvin na podkladě poruchy odtoku moči. Oproti vezikoureterálnímu refluxu je PUJO jen vzácně familiární onemocnění. U případů s familiárním výskytem se jedná buď o autozomálně dominantní, či autozomálně recesivní přenos.

Strukturální abnormality uretry

Chlopeň zadní uretry (PUV, posterior urethral valve), která tvoří infravezikální obstrukci odtoku moče, je další častou příčinou obstrukční uropatie. Vyskytuje se vzhledem k anatomii uretry pouze u chlapců. Onemocnění vede již prenatálně k anomálnímu morfologickému vývoji ledvin (dysplazie) a postnatálně většinou progreduje do chronického selhání ledvin. Familiární výskyt je raritní, geny asociované s PUV jsou UPKSA nebo UMOD. Léčba je jednak kauzální – chirurgická (odstranění obstrukce – chlopně, derivate moči stomií), a později symptomatická zaměřená na terapii komplikací chronické renální insuficience.

O ostatních geneticky podmíněných onemocněních ledvin (např. polycystická onemocnění ledvin, Alportův syndrom, aj.) je pojednáno v dalších kapitolách.

Závěrem je třeba zdůraznit, že základním předpokladem pro úspěšnou prevenci (primární, ale i sekundární) je vzdělání lékaře, který musí myslet na to, že řada závažných onemocnění ledvin a vývodných močových cest v dětském věku (celkem cca 15 %) je dědičných a že mezi těmi nejzávažnějšími onemocněními ledvin, které vedou k jejich chronickému selhání, tvoří hereditární, familiární nebo kongenitální nefropatie – přibližně 50 %. Pokus o přesné zařazení nefropatie/uropatie musí předcházet vyšetření genetickému, včetně molekulární diagnostiky. Jen tak lze některým případům předejít (primární prevence – zejména prenatální diagnostikou) nebo zlepšit jejich nepříznivou prognózu, tj. morbiditu i mortalitu, neboť sekundární prevencí – včasnou diagnostikou se včasnou léčbou komplikací lze v některých případech dosáhnout zpomalení progresu onemocnění do chronického selhání ledvin s nutností dialyzační léčby a transplantace. Znalost genetické příčiny ledvinného onemocnění může určit prognózu pacienta po transplantaci, např. jeho nulové riziko případné rekurence onemocnění ve štěpu.

5 Cystická onemocnění ledvin

(Tomáš Seeman)

5.1 Rozdělení cystických onemocnění ledvin:

A) **Geneticky** podmíněná cystická onemocnění ledvin (AD – autozomálně dominantní, AR – autozomálně recesivní)

1. Polycystická onemocnění ledvin (PKD – polycystic kidney disease):

- Autozomálně dominantní (ADPKD)
- Autozomálně recesivní (ARPKD)

2. Komplex nefronoftízy

- Nefronoftíza (NPHP) = AR
- Medulární cystické onemocnění ledvin dospělých (MCKD) = AD

3. Cystická onemocnění ledvin v rámci syndromů

- Syndrom renálních cyst a diabetu (RCAD sy) = AD
- Tuberózní skleróza (TSC) = AD
- Bardet-Biedlův syndrom (BBS) = AD
- Jeuneův syndrom (JS), Von-Hippel-Lindauova nemoc (VHL), Zellwegerův syndrom, + branchio-oto-renální syndrom (BOR) a další

B) **Nedědičná** cystická onemocnění ledvin

- Multicystická dysplázie ledvin(y) (MCDK)
- Medulární houbovitá ledvina (MSK)

• Získané cysty ledvin:

- solitární cista(y)
- získané cysty u pacientů s chronickým selháním ledvin, hypokalemické cysty u pacientů s primárním hyperaldosteronismem a další

5.2 Autozomálně dominantní polycystické onemocnění ledvin (ADPKD)

Se svou prevalencí 1 : 1000 je nejčastější dědičnou nefropatií vůbec. Dříve používanými názvy byly adultní – dospělá forma cystické degenerace ledvin nebo makrocystóza ledvin. Onemocnění je geneticky heterogenní, neboť je způsobeno mutacemi nejméně

2 známých genů. Gen, který byl objeven jako první a který je zodpovědný za cca 85 % onemocnění ADPKD (gen PKD 1), je lokalizován na 16. chromozomu. Druhý gen (PKD 2) je zodpovědný za cca 14 % onemocnění a je lokalizován na 4. chromozomu. Lokalizaci předpokládaného 3. genu (cca 1 % onemocnění) se ještě nepodařilo objevit, pokud vůbec existuje. Genovým produktem genů PKD 1 a 2 je protein polycystin, což je membránový protein, jehož přesná funkce není dosud známa, jeho lokalizace v primárních ciliích (řasinkách) tubulárních buněk nahrává hypotéze o patologické funkci cilií v patogenezi ADPKD.

Postižení ledvin je progresivní, přičemž cca 50 % pacientů dospěje ve věku 60–70 let k chronickému selhání ledvin. Zpočátku se předpokládalo, že onemocnění se klinicky manifestuje až v dospělém věku, avšak později se zjistilo, že ADPKD se často manifestuje již v dětském věku, výjimečně dokonce i u novorozenců či prenatálně u plodů. Subjektivně je asi polovina dětských pacientů asymptomatických, ze subjektivních obtíží jsou nejčastější bolesti břicha. Sonograficky lze cysty prokázat u 80–90 % dětí, které zdědily mutovaný gen.

Diagnostickým kritériem je přítomnost alespoň 3 ledvinných cyst ve spojení s pozitivní rodinnou anamnézou polycystózy ledvin u jednoho z rodičů nebo již 2 cyst u dětí rodičů se známou mutací v genu PKD1. Glomerulární filtrace je s výjimkou velmi časných – novorozeneckých forem – vždy normální, u více než poloviny dětí však již lze prokázat známky tubulárního postižení (např. sníženou koncentrační schopnost ledvin). Mikroalbuminurii nebo proteinurii lze prokázat u 30–60 % dětí. Arteriální hypertenzi, která patří mezi hlavní rizikové faktory progresse onemocnění, trpí asi kolem 30 % dětských pacientů s ADPKD.

Prognóza onemocnění je dána zejména progresí choroby do chronického selhání ledvin v dospělosti, u dětí je terminální selhání ledvin výjimkou. Rizikovými faktory jsou zejména časná manifestace onemocnění, mutace genu PKD 1, hypertenze a proteinurie. Dospělí pacienti s ADPKD tvoří 5–10 % všech dialyzovaných pacientů. Závažným faktorem morbidity i mortality jsou kromě hypertenze zejména přidružené anomálie jako ruptury intrakraniálních aneurysmat nebo chlopenní vady.

Léčba ADPKD je pouze symptomatická a zaměřuje se na včasnou a razantní léčbu arteriální hypertenze, proteinurie, infekcí močových cest a konzervativní léčbu chronické renální insuficience.

Vzhledem k délce a složitosti PKD 1 genu je zatím rutinně dostupná pouze nepřímá genová diagnostika (vazebná analýza), menší PKD 2 gen je možné vyšetřit běžně i přímou DNA diagnostikou (mutační analýza).

Prenatální diagnostika DNA analýzou je v informativních rodinách možná, avšak indikována je pouze v případech, kdy rodiče mají zájem o přerušování těhotenství v případě pozitivního prenatálního nálezu. Je to však u ADPKD, na rozdíl od ARPKD, naprostou výjimkou.

5.3 Autozomálně recesivní polycystické onemocnění ledvin (ARPKD)

Dříve označované jako infantilní forma cystické degenerace ledvin, Potter I, mikrocystóza ledvin nebo fibropolycystické onemocnění jater a ledvin. Se svou prevalencí cca 1 : 20–40 000 porodů je mnohem vzácnější než ADPKD, avšak patří mezi klinicky nejzávažnější dědičná onemocnění ledvin vůbec. Přibližně 30 % dětí totiž zemře již perinatálně, přičemž nejčastější příčinou úmrtí je respirační selhání při hypoplazii plic. U 40–70 % dětí, které přežijí novorozenecké období, se v dětském věku vyvine chronické selhání ledvin. Onemocnění vždy provází, i když v různém stupni, kongenitální jaterní fibróza (proto synonymum fibro-polycystické onemocnění jater a ledvin). Z hlediska histopatologického lze ARPKD rozdělit na formy:

- a) **perinatální** (postihuje cystickou dilataci 90 % ledvinných tubulů ale jen 20 % jaterní tkáně)
- b) **neonatální** (postihuje 60 % ledvinných tubulů a 30 % jaterní tkáně)
- c) **infantilní** (postihuje 25 % ledvinných tubulů a 40 % jaterní tkáně) a
- d) **juvenilní** (postihuje jen 10 % ledvinných tubulů ale 50 % jaterní tkáně)

Z klinického hlediska je praktičtější rozdělení ARPKD na 1) **novorozeneckou** a 2) **pozdní** formu. Novorozenecká forma se manifestuje již perinatálně, nejčastěji jako extrémně zvětšené ledviny, které způsobují někdy tak výrazné zvětšení břicha (syndrom velkého břicha), že může být i překážkou při spontánním porodu. Děti mají typickou facies Potteri, mívají dechové obtíže, sníženou funkci ledvin a arteriální hypertenzi. Pokud dítě perinatálně nezemře, choroba rychle (během prvních let života) progreduje do terminálního chronického selhání ledvin. Postižení jater je v pozadí, často asymptomatické a projeví se až později v případech, že dítě přežije na dialýze nebo s transplantovanou ledvinou do pozdějšího věku. Pozdní forma ARPKD se klinicky manifestuje až v předškolním nebo školním věku a je charakterizovaná především jaterní lézí – tzv. kongenitální jaterní fibrózou, která se projevuje hepatomegalií, intrahepatální portální hypertenzí se splenomegalií, splenickým útlumem, jícnovými varixy apod. Syntetická funkce jater je však dlouhodobě dobře zachovaná. Postižení ledvin je často v pozadí klinické problematiky a manifestuje se především postižením tubulárních funkcí. Glomerulární filtrace bývá při pozdní klinické manifestaci jen lehce snížena, také krevní tlak bývá jen lehce zvýšen.

Léčba je pouze symptomatická a soustřeďuje se zejména na respirační podporu v novorozeneckém období a léčbu arteriální hypertenze, chronickou renální insuficienci/selhání a portální hypertenze v pozdějším věku.

Dědičnost ARPKD je, jak vyplývá z názvu, autozomálně recesivní. Onemocnění je způsobeno mutací jediného genu (PKHD1), který je lokalizován na 6. chromozomu. Genový produkt (polyduktin nebo fibrocystin) je podobný polycystinu, je však významně menší. Jeho funkce také není přesně známa, současné hypotézy poukazují stejně jako u ADPKD na patologickou funkci primárních cílů buněk v patogenezi onemocnění (odtud souhrn-

né označení pro všechny choroby způsobené poškozením cílů – ciliopatie). Na rozdíl od ADPKD je u ARPKD dnes již rutinně dostupná přímá DNA diagnostika, detekce mutací dosahuje až 90 %. Prenatální diagnostika je v informativních rodinách možná a vzhledem k závažnosti onemocnění s vysokou mortalitou i celoživotní morbiditou je podle našeho názoru plně indikována. V případě pozitivního výsledku při molekulárně-genetické prenatální diagnostice doporučujeme přerušeni těhotenství. Ultrazvukové vyšetření při prenatální diagnostice je zcela nespolehlivé.

5.4 Syndrom renálních cyst a diabetu (RCAD syndrom)

Toto teprve před 10 lety popsané onemocnění je způsobeno mutacemi genu pro hepatocytární nukleární faktor 1 beta (HNF1 beta) a jeho synonymem je MODY 5 diabetes mladistvých (maturity-onset diabetes of the young, typ 5). Jedná se o autozomálně dominantní onemocnění, čímž připomíná ADPKD. Podobnost s ADPKD je i v cystickém postižení ledvin, které je ultrazvukem neodlišitelné od ADPKD. Většinou jsou však cysty (nebo nespécifická hyperchogenita ledvin) viditelné již prenatálně. Kromě ledvinných cyst se může RCAD syndrom projevit i jinými anomáliemi, např. agenezí ledvin nebo vezikoureterálním refluxem. Diabetes mellitus se manifestuje většinou až u dospívajících. V případě cystického postižení ledvin nebo vrozené anomálie uropoetického traktu u dítěte s DM je nutné vždy myslet na RCAD syndrom a vyšetřit gen pro HNF1 beta. Hypertenze je málo častá u dětí bez chronické renální insuficience. Hypomagnezémie se vyskytuje asi u 40 % dětí a může být jedním z vodítek pro podezření na RCAD syndrom u dítěte s cystickým postižením ledvin nejasné příčiny s dosud nemanifestovaným DM.

Diagnostika RCAD syndromu je založena na ultrazvukovém nálezu na ledvinách (cave: nespecifický), rodinné anamnéze (cave: asi 50 % pacientů má de-novo mutace a tudíž nemají stejně nemocného rodiče) a zejména na molekulárně genetickém vyšetření (mutace nebo celogenomové delece) genu pro HNF1 beta.

Prognóza onemocnění je závislá na stupni poškození ledvin a přítomnosti DM. Někteří pacienti dospějí do chronického selhání ledvin v dětském věku, většina pacientů se však dožívá dospělosti bez chronického selhání ledvin a dokonce ani nemusí mít sníženou glomerulární filtraci.

Léčba je pouze symptomatická (hypertenze, hypomagnezémie, moč. infekce, chronická renální insuficience/selhání). Je nutné sledovat riziko vzniku DM u adolescentů.

5.5 Nefronoftíza (NPHP)

Jde o hereditární formu progresivní chronické tubulointersticiální nefritidy, která vede k chronickému selhání ledvin prakticky vždy již ve školním věku. Odtud je i starší název juvenilní nefronoftíza, neboť průměrný věk terminálního selhání ledvin je u nejčastějšího typu NPHP1 okolo 11 let. Existují však i vzácnější infantilní formy NPHP s manifestací v kojeneckém nebo batolecím věku. Klinicky se choroba dlouho neprojevuje nebo se proje-

vuje necharakteristickými příznaky, jako jsou noční pomočování při snížené koncentrační schopnosti ledvin – polyurii, polydipsii, poruchou růstu, anémií. Další zrádností tohoto onemocnění je negativní močový náález a normální krevní tlak, a to často i ve stadiu terminálního selhání ledvin. Onemocnění se může asociovat s extrarenálními projevy, jako jsou retinitis pigmentosa, kongenitální jaterní fibróza nebo cerebelární postižení. Sonograficky mají ledviny zvýšenou echogenitu, jsou normálně velké nebo zmenšené, cysty na rozhraní dřene a kůry ledvin lze sonograficky detekovat jen u určitého procenta pacientů.

Léčba je pouze symptomatická, zaměřena zejména na komplikace chronické renální insuficience/selhání.

Nefronoftíza je onemocnění autozomálně recesivně dědičné, je geneticky velmi heterogenní – v současné době existuje již 11 typů (nejčastější je typ 1 NPHP1). Genový produkt NPHP1 genu se nazývá nefrocystin a předpokládaná funkce tohoto proteinu je ve funkci primárních cílií v tubulárních buňkách. V zahraničí je dostupná přímá genová diagnostika, která umožňuje i prenatální diagnostiku.

Klinickou obdobou nefronoftízy je v dospělém věku **dřeňové cystické onemocnění ledvin** (medullary cystic kidney disease, MCKD). Projevuje se klinicky i sonograficky obdobně jako nefronoftíza, avšak významně později (v 2.–3. deceniu) a je dědičná autozomálně dominantně.

5.6 Multicystická dysplazie ledvin (MCDK)

Kongenitální anomálie ledvin, která je ve velké většině nedědičná. Patří mezi nejčastější vrozené anomálie ledvin (1 : 4300). Postižená ledvina je pouze vakovitým útvarem bez funkčního parenchymu. Pokud jsou postiženy obě ledviny, je anomálie neslučitelná se životem. Většinou je však postižení unilaterální, kdy je kontralaterální ledvina funkčně solitární. Pokud je kontralaterální ledvina nepostižená, je prognóza onemocnění výborná, celková funkce ledvin je normální. Ve 20–30 % je však kontralaterální ledvina poškozena např. vezikoureterálním refluxem nebo obstruktivní uropatií a prognóza onemocnění závisí na míře poškození této kontralaterální – funkčně solitární ledviny. Multicystická ledvina většinou spontánně involvuje a v pozdějším věku již není sonograficky prokázatelná. Nejzávažnějšími komplikacemi MCKD jsou maligní transformace multicystické ledviny, infekce ledviny a arteriální hypertenze. V léčbě se diskutují výhody a nevýhody chirurgického řešení (nephrektomií) a konzervativního postupu (sonografické kontroly, nefrologické dispenzarizace) s očekávanou involucí multicystické ledviny. Jednoznačnou indikací k nephrektomii jsou zejména hypertenze, recidivující močové infekce, růst nefunkční ledviny nebo dokonce podezření na maligní transformaci ledviny.

5.7 Tuberózní skleróza (TS)

Prekancerózní onemocnění (fakomatóza), které se projevuje hamartomy v nejrůznějších orgánech (klinicky nejtypičtější je Pringleho adenoma sebaceum na kůži obličeje a peri-

unguální fibromy). V ledvinách se objevují vedle cyst i angiomyolipomy. Klinický obraz závisí na rozsahu postižení jednotlivých orgánů (CNS, srdce, kůže, ledviny). Na podkladě progresivního ledvinného postižení dospívá cca 30 % pacientů v dospělém věku do chronického selhání ledvin. Jedná se o poměrně vzácné onemocnění s prevalencí cca 1 : 20 000. Jeho zálužností je velká variabilní exprese a vysoká mutační intenzita odpovídající vysoké selekci při genetické letalitě nejméně 50–60 % případů.

Tuberózní skleróza je autozomálně dominantně dědičná, přičemž je však třeba zdůraznit, že 60 % jedinců je postiženo v důsledku čerstvé mutace a mají tedy negativní rodinnou anamnézu. TS je způsobena mutacemi nejméně 2 genů (TSC-1 a TSC-2) ležících na 9. a 16. chromozomu. Genovými produkty jsou proteiny tuberin a hamartin účastníci se regulace buněčného růstu. Genová diagnostika je velmi obtížná, neboť přímá diagnostika je efektivní jen u cca 10 % pacientů a nepřímá má vzhledem k vysokému výskytu čerstvých mutací jen omezenou využitelnost v hereditárních případech.

5.8 Solitární cysty

U dětí jsou, na rozdíl od dospělých (až 30 %), vzácné (0,2 %). Diagnostiku solitární cysty lze tedy u dítěte stanovit až po vyloučení jiných (výše uvedených) cystických onemocnění ledvin. Solitární cysty většinou neprogredují, zvětšují se pouze minimálně a nečiní klinické obtíže ani neovlivňují funkce ledvin ani krevní tlak.

6 Infekce močových cest (IMC) u dětí a dorostu

(Jan Janda, Květa Bláhová)

Infekce močových cest jsou pediatrickým evergreenem a trvalým zdrojem diskusí na národních i mezinárodních úrovních. Doporučené postupy diagnostiky a léčby se často v daném časovém období významně liší, původní pravidla se mění, po určité době se ale vracejí i původní koncepty. Pro pediatra tedy není lehké se orientovat ve velkém množství informací. V roce 1999 vyšla v časopise *Pediatrics*, Vol. 103 No. 4, 1999 práce shrnující poznatky o diagnóze, léčbě a posouzení prvních atak IMC u febrilních kojenců a batolat s doporučením klinického přístupu k diagnostice a léčbě. Práce se tedy zabývá problematikou IMC u nízkých věkových skupin, kojenci a batolata patří do rizikové skupiny ve smyslu postižení ledvinného parenchymu.

Tento text je přístupný na internetu: <http://pediatrics.aappublications.org/content/103/4/843.full>

Revize předchozích guidelines 2011 byla publikována opět v *Pediatrics* Vol. 128 No. 3 September 1, 2011, pp. 595–610, i tento text je volně přístupný na internetu na adrese:

<http://pediatrics.aappublications.org/content/128/3/e749.full>. Tato doporučení jsou ale určena především pro děti s manifestací febrilní IMC ve věku 2 měsíců až 2 let.

I k recentnímu revidovanému textu se již objevila řada připomínek, americká a evropská doporučení se často liší především v diagnostických doporučeních. Následující text se snaží shrnout z praktického hlediska racionální data a respektuje především změny, které vycházejí z přístupu evidence-based medicine.

6.1 Definice IMC

Přítomnost mikrobů (nejčastěji bakterií) v uropoetickém traktu, který je normálně sterilní.

6.2 Epidemiologie infekce močových cest

IMC je nejčastějším onemocněním uropoetického traktu (UPT) vůbec a v epidemiologii dětských nemocí stojí na 2.–3. místě (nejčastější je postižení respiračního systému, na 2.–3. místě pak onemocnění zažívacího resp. UPT). Prevalence IMC u dětí od

2. měsíců do 2 let s horečkou bez zjevné příčiny se pohybuje okolo 5 % a je u děvčátek více než 2x častější než u chlapců. V prvních měsících života objevuje IMC relativně častěji u chlapců, ve druhé polovině roku je již častější u děvčat. Kumulativní incidence v prvních 2 letech života se pohybuje okolo 2 % této věkové skupiny.

IMC je častým důvodem návštěvy v ordinaci praktického lékaře pro děti a dorost, ale i akutních přijetí na lůžkové dětské oddělení. U většiny případů, zvláště u cystitidy, se jedná o banální onemocnění. Naopak pyelonefritida, hlavně opakované ataky, představuje riziko poškození parenchymu včetně významné poruchy funkce ledvin a vzniku hypertenze.

6.3 Etiopatogeneze

Nejčastějším patogenem jsou gramnegativní bakterie, hlavně kmeny *E. coli*, ale i *Proteus*, *Klebsiella*, *Pseudomonas* spp. IMC mohou vyvolat i grampozitivní bakterie – *Enterococcus*, *Staphylococcus* spp., tento nálezný ale často signalizuje kontaminaci při odběru moči. Cestou infekce je ascenze mikrobů ze zevního ústí uretry do močového měchýře, event. do močovodů, pánvičky a intersticia ledvin. Denzita mikrobů v okolí ústí uretry je nejvyšší v nízkých věkových skupinách, to vysvětluje častost IMC v tomto věkovém období. Krátká močová roura u děvčat usnadňuje vzestup infekce a vysvětluje, proč mimo novorozenecké a časné kojenecké období jednoznačně převažuje výskyt IMC u ženského pohlaví. Je prokázáno, že cirkumcize u chlapců snižuje riziko ascenze bakterií, ale při nízkém výskytu u tohoto pohlaví to není argument pro propagaci obřízky. Přerušované močení typické při funkční poruše mikčnického aktu je jedním z důvodů ascenze mikrobů.

Turbulentní proudění v distální uretře vede k „nasávání“ moči z této oblasti uretrálního ústí, kde jsou běžně přítomny bakterie. Důležitou roli hraje i fyziologie vyprazdňování měchýře, poruchy urodynamiky jsou rovněž důležitým rizikovým faktorem. U sexuálně aktivních dorostenek představuje pohlavní styk rizikový faktor (honeymoon cystitis – lůbáňková cystitida). Po skoro dvou dekadách zpochybňování úlohy vezikoureterálního refluxu (VUR) se v posledních letech ukazuje, že VUR je přece jen významným rizikovým faktorem pro vznik chronické IMC a poškození parenchymu se vznikem jizev v intersticiu. Řada klinických studií upozornila na důležitou roli vztahu vyvolavatele infekce močových cest (IMC) a hostitele: byla např. popsána nová skupina tzv. toll-like receptors (TLR), které ovlivňují schopnost pacienta bránit se účinně proti bakteriálnímu osídlení vyvolavatele. Individuální rozsah reakce např. s cytokiny může ovlivňovat klinický průběh IMC. Poměrně významná variabilita klinického i laboratorního průběhu IMC je zřejmě dána geneticky určitou dispozicí obranné reakce při osídlení dutého systému bakteriemi. Je otázkou, do jaké míry bude v budoucnu možné testováním genetických markerů lépe definovat rizikové pacienty a přizpůsobit individuálně diagnostiku a léčbu IMC (tailored therapy).

6.4 Diagnostická kritéria – významná bakteriurie

Přítomnost více než 10^5 bakterií/1 ml moči ze středního proudu moči. Při tomto odběru je ale velmi suspektní již počet $5 \times 10^4/1$ ml. V katetrizované moči je významný již nález $10^4/1$ ml, resp. $5 \times 10^3/1$ ml. V moči získané suprapubickou punkcí je jakýkoliv nález bakterií významný. Diskutuje se význam nálezu v moči získané ze sterilního nalepeného sáčku – původně bylo možno hodnotit jen v případě nevýznamné bakteriurie, některé studie ale upozorňují, že monokultura vyšší než $10^7/1$ ml je vysoce suspektní, že nejde o kontaminaci. Nález více než jednoho kmene ve vzorku moči je vždy podezřelý z kontaminace bez ohledu na způsob získání vzorku, význam nálezu stoupá, je-li přítomen jiný kmen než *E. coli*.

Jak posoudit pravděpodobnost IMC dle anamnestických údajů:

Anamnestické rizikové faktory pro IMC u chlapců:

- anamnéza předchází IMC u dítěte i v R.A.
 - u dítěte 2 měs.–2 roky horečka bez jasné příčiny (metaanalýza-riziko IMC 7 % (5,5–8,4 %))
 - horečka > 39 °C, zvláště trvající přes 24 hod.
 - alterace celkového stavu
 - chlapci bez cirkumcize
- Riziko IMC stoupá s vyšším počtem nálezů a)–e): 1 bod 1,5 %, 2 body 3 %, 3 body 5,8 %, 4 body 11 %. U chlapců bez cirkumcize s nejvyšším počtem bodů riziko IMC až 26 %.

Anamnestické rizikové faktory pro IMC u děvčat:

- věk pod 2 roky
 - kavkazská rasa
 - horečka > 39 °C
 - teploty trvají alespoň 2 dny
 - pro teploty není vysvětlení
- Riziko IMC: 1 bod 5 %, 2 body 6,5 %, 3 body 11,4 %, 4 body 33 %, 5 bodů 45 %.

6.5 Nomenklatura klinické manifestace IMC

Cystitida, tj. infekce dolních močových cest, termín uretritida se nedoporučuje, prakticky vždy se dostanou bakterie do měchýře.

Pyelonefritida, tj. infekce horních močových cest, zánět postihuje ledvinný parenchym. Termín pyelitida je zavádějící, izolovaná bakteriální infekce v pánvičce je vysoce nepravděpodobná.

Cystitida i pyelonefritida se vyskytují jako akutní, resp. chronické onemocnění.

Akutní fokální bakteriální nefritida (AFBN), dříve lobární nefronie, je jednotka popisovaná v poslední době častěji při úvodním sonografickém vyšetření, jistě je to dáno zlepšením zobrazovací techniky. Pro AFBN jsou charakteristická okrouhlá hypoechogenní ložiska v ledvinném parenchymu se sníženou krevní perfuzí, často chybně považovaná za nádor nebo absces. Klinický obraz bývá častěji než u APN provázen celkovými

příznaky až známkami sepse. Léze představuje přechod mezi APN a abscesem ledviny, typické pro AFBN je, že ložisko nekolikvuje. Diagnostické rozpaky často vedou k vyšetření CT nebo NMR.

Asymptomatická bakteriurie je definována jako opakované nálezy významné bakteriurie u jedinců s normální anatomí uropoetického traktu a normálním funkčním vyšetřením ledvin i vývodných močových cest.

6.6 Klinická diferenciální diagnostika mezi cystitidou a pyelonefritidou v pediatrické praxi

Celosvětově se více či méně používají kritéria, která zavedl švédský pediatr Ulf Jodal. **Jodalova kritéria** byla později různě modifikována, uvádíme schéma, které sami doporučujeme.

Ataka akutní pyelonefritidy (APN) je pravděpodobná:

- a) dítě má teplotu vyšší než 38,5 °C
- b) v séru je zvýšeno CRP nad 20 mg/l
- c) FW vyšší než 25 mm/první hodinu
- d) je přítomna leukocytóza s posunem doleva

Přítomnost dalších nálezů pravděpodobnost postižení parenchymu zvyšuje:

- e) v močovém sedimentu jsou přítomny leukocytární válce
- f) při sonografickém vyšetření je významně zvětšený objem ledvin (nad +2s Dinke-lova grafu)
- g) je přítomna porucha koncentrační schopnosti ledvin (vyšetření s DDAVP samozřejmě nelze provádět v prvních dnech APN, ale až po poklesu teplot a úpravě celkového stavu)
- h) při DMSA scanu je patologický nález – výpad aktivity v oblasti infekčního ložiska/ložisek
- i) u dítěte byl později zjištěn vezikoureterální reflux alespoň II. stupně
- j) riziko postižení parenchymu při IMC je zvýšené, pokud víme z předchozí anamnézy, že dítě už pyelonefritickou ataku prodělalo dříve, event. že dokonce byly zjištěny jizvy v ledvině

Důležité je, že uvedená vyšetření a) až e) lze provést na úrovni primární péče a tak rozhodnout, zda pacienta léčit ambulantně nebo doporučit přijetí na lůžko (testační proužky indikující pyurie, resp. jednoduchý mikroskop a kalibrovaná komůrka by měly patřit ke standardnímu vybavení ordinace, stejně jako vyšetření CRP).

6.7 Sonografie ledvin

Patří k rutinnímu vyšetření u dítěte s podezřením na akutní pyelonefritidu. U febrilního pacienta s pozitivním nálezem v moči (testovací papírky, mikroskopie) je indikováno sonografické vyšetření ledvin. Vyšetření má především vyloučit městnání v dutém

systemu (hydronefróza, dilatace ureterů, anomálie ledvin – v případě takových nálezů je třeba konzultovat dětského urologa). Sonograficky je třeba posoudit močový měchýř, jeho kontury, event. divertikly, sílu stěny a posoudit i reziduum moči po ukončení mikce. Rutinně by se měla hodnotit velikost a symetrie ledvin a event. fokální změny (Dinkelův graf – vždy zaznamenat do dokumentace nejen délku ledvin, ale i výšku pacienta). Zatím ani přístroje poslední generace nejsou schopny spolehlivě diagnostikovat postižení parenchymu. U recidivujících IMC, event. již s prokázanou lézí parenchymu by mělo být opakované vyšetření s měřením alespoň dlouhé osy ledvin rutinou. Lag down růstu ledviny v Dinkelově grafu je podezřelý z jizvení parenchymu. U chroniků se doporučuje dát graf domů rodičům a nosit jej ke kontrolám. Obrovský technický pokrok sonografické techniky a dostupnost kontrastních medií umožňuje dnes diagnostiku VUR. Snahou výrobce je umožnit detekci parenchymových jizev (renal scarring).

6.8 Klasická vylučovací urografie

Dnes se provádí zcela výjimečně, většinou po domluvě s urology. Při nejasných nálezech při sonografickém vyšetření se doporučuje spíše provedení **CT vyšetření nebo NMR**.

6.9 Scan ledvin s Tc^{m99}- DMSA

Stále se považuje za zlatý standard diagnostiky postižení parenchymu. Výpad aktivity v akutní fázi pyelonefritidy nemusí přejít do stadia jizvy, proto převažuje názor, že u APN by se toto vyšetření provádět nemělo. Pokud je indikováno, pak s několika-měsíčním odstupem od akutní ataky pyelonefritidy s cílem posoudit, zda se vytvořily jizvy. Vyšetřovat tedy v klidovém stavu u pacienta bez IMC, pak výpad akumulace radionuklidu svědčí pro jizvu.

6.10 Nukleární magnetická rezonance (NMR)

Dnes se ukazuje, že při použití moderních přístrojů lze časně detekovat parenchymové jizvy bez radiační zátěže, která je spojena s DMSA-scanem. Ukazuje se, že by „gadolinium-enhanced NMR“ mohla odlišit zánětlivou reakci od jizvy již v časném stadiu, toto rozlišení pomocí DMSA není možné. Problémem při NMR zůstává dostupnost kvalitního přístroje, zkušeného vyšetřujícího a nutnost sedace, resp. celkové anestezie, nakonec roli hrají jistě i finanční náklady

6.11 Jaké je riziko, že u 1. ataky akutní pyelonefritidy postihne infekce parenchym?

Recentní metaanalýza (2010) 33 studií ukázala, že statistické riziko pozitivního nálezu DMSA- skenu je 57 % v akutní fázi, ale při opakování skenu byly jizvy nalezeny pouze v 15 %. Přítomnost VUR byla spojena se zvýšeným rizikem vzniku pyelonefritidy

(RR 1,5) a rizikem vzniku jizev (scarring) (RR 2,6) ve srovnání s dětmi bez VUR. Děti s VUR III. a vyššího stupně jevíly významně vyšší riziko vzniku jizev (RR 2,1).

6.12 Vezikoureterální reflux (VUR)

Před více než 50 lety byl popsán vztah VUR k IMC a chronické pyelonefritidě a tento náález byl považován za významný rizikový faktor akutní a chronické pyelonefritidy a závažné hypertenze. VUR se může dědit vertikálně i horizontálně (anamnéza rodičů a sourozenců!). Do obecného povědomí se později dostal prokázaný fakt, že jizvy v ledvině vznikají běžně i bez VUR, v řadě případů jde vlastně o vrozenou vadu spojenou často s primární hypoplazií parenchymu. Zvláště u chlapců byl opakovaně prokazován VUR vyššího stupně bez průvodní IMC. To ale vedlo k tomu, že význam nálezu VUR v očích pediátrů v posledních 2 dekádách významně klesl. V poslední době je ale patrný návrat k původní myšlence, že VUR má značný význam, dnes převládá názor, že VUR i nižšího stupně (např. III. st.) představuje riziko. Na vzniku VUR se často podílí funkční porucha mechanismu mikce, pokud jsou v anamnéze údaje o polakisurii, dysurii, přerušované mikci atd., pak je třeba uvážit vyšetření urodynamiky. Trvalé jizvy parenchymu jsou úzce spojovány s anamézou febrilních IMC při prokázaném VUR. Opačně je možno konstatovat, že řada studií ukazuje, že nepřítomnost refluxu významně snižuje riziko jizvení, v podstatě jde o modifikovaný názor z předchozích dekád.

6.13 Průkaz VUR – zobrazovací metody a průkaz VUR, indikace vyšetření

Indikace rentgenového vyšetření mikční cystoureografie (MCU): pokud se provádí prenatální, resp. postnatální ultrazvukový screening novorozenců a ten je negativní, většina pacientů s 1. epizodou APN má při MCU normální náález. Dnes je tendence provádět MCU jen při dilataci močových cest zjištěné sonograficky, nebo až při recidivě akutní pyelonefritidy, resp. při opakovaných IMC, při nálezu DMSA scanu s omezením jednostranné renální funkce pod 45 %, při poruše renálních funkcí a hypertenzi.

Klasická MCU je stále zlatým standardem průkazu VUR: po začévkování močového měchýře se aplikuje zředěná kontrastní látka ve formě kapací infuze z výšky cca 60 cm do vyrovnání tlaku. Katetrizaci se doporučuje provést na ambulanci, resp. lůžkovém oddělení před příchodem na oddělení zobrazovacích metod. Spolupracující dítě pak močí na povel a provádějí se RTG snímky v klidu a při mikci. U kojenec se mikce často vyvolá po vytažení cévky z měchýře. Před katetrizací a během snímkování je možno dítě zklidnit podáním midazolamu (Dormicum) ve formě nosních kapek v dávce 0,2 mg/kg. Tento preparát byl jako jediný testován ve smyslu ovlivnění urodynamiky – neovlivňuje ji. Reflux močí do močovodů, pánvičky a event. do sběrných kanálků (intrarenální reflux) je hodnocen 5 stupni. Pokud se VUR objevuje již při plnění měchýře, jde o reflux pasivní, pokud až při mikci, jde o reflux aktivní. Pasivní VUR často při mikci

akcentuje a stoupá jeho stupeň. Snímek při mikci hodnotí i morfologii močové roury, cílem je posoudit její morfologii a vyloučit infravezikální obstrukci, u chlapců především chlopeč zadní uretry. Po ukončení mikce se hodnotí event. močové reziduum.

Sonografická diagnostika VUR s použitím moderních kontrastních látek (microbubbles, bublinky – jejich stěnu tvoří fosfolipidy, uvnitř je hexafluorid). Zprávy z poslední doby ukazují, že sonografická MCU s kontrastem je při diagnostice VUR citlivější než klasická MCU. Vyšetření vyžaduje nejen dostupnost kontrastní látky, ale i zkušeného sonografistu. Metoda umožňuje posoudit rozsah stupně VUR a zdá se, že v budoucnu nahradí RTG vyšetření a omezí radiační zátěž. Nevýhodou je fakt, že kontrastní látka je zatím finančně náročná, navíc zobrazení uretry není dostatečně kvalitní. Zde má klasická RTG- MCU ještě své místo.

Kdy provádět RTG- MCU (pokud je indikována)? Neexistuje žádný důkaz, že akutní IMC ovlivní ventilový mechanismus vyústění ureteru do močového měchýře. Proto se dnes doporučuje provádět MCU už po odeznění akutních symptomů ještě během hospitalizace. Argumenty: hned víme, zda je VUR přítomen, pokud nebyl prokázán, není nutné podávat několik týdnů chemoprophylaxi. Dalším argumentem pro časně vyšetření je fakt, že někteří rodiče se už po propuštění k diagnostické MCU s dítětem nedostaví. Při odložení výkonu hraje roli i opakované cestování z místa bydliště do nemocnice, což zvyšuje zátěž rodiny i finanční náklady.

6.14 Léčba VUR

Dlouhá léta se VUR řešil chirurgicky – prodloužením intramurálního průběhu ureteru ve stěně měchýře, takto se kdysi řešily i VUR II.–III. stupně. Dnes u nižších stupňů VUR převládá konzervativní léčba chemoprophylaxi (viz níže). VUR IV. stupně by měli řešit společně dětský nefrolog a dětský urolog. Otevřená operace s tzv. reimplantací ureterálního ostia se provádí pouze u nejvyššího stupně VUR. Endoskopické metody nahradily reimplantaci a technika spočívá v aplikaci určitého materiálu do oblasti vyústění ureteru do měchýře, který simuluje ventilový mechanismus.

V posledních letech se používají většinou kopolymery – dextranomer s kyselinou hyaluronovou. Indikací výkonu jsou recidivy IMC přes chemoprophylaxi, trvání VUR po dvouleté konzervativní léčbě, špatná compliance rodiny/dítěte při chemoprophylaxi a vznik nových parenchymatózních živev při konzervativní léčbě. Endoskopická léčba s použitím různých materiálů (Deflux, Urodex) vykazuje podobný efekt jako otevřená u nižších stupňů VUR. Recentní metaanalýza ukázala příznivý efekt endoskopické intervence v 78 % u VUR I.– II. stupně, 72 % při VUR III. stupně a pouze 63 %, resp. 51% u VUR IV., resp. V. stupně. Efekt klesá při dlouhodobém sledování, s tím musí počítat ošetřující a upozornit na to i rodiče. Substance poslední generace obsahuje kopolymer polyakrylátu/ polyalkoholu (Vantris), zatím nejsou k dispozici data dlouhodobého sledování.

Pokud je diagnostikován VUR, je třeba informovat rodiče a probrat s nimi možnosti léčby, při vyšších stupních VUR za přítomnosti dětského urologa. Rodiče mají právo vyslovit se k možným alternativám konzervativní, resp. endoskopické/ chirurgické léčby VUR.

6.15 Léčba IMC

Z definice IMC vyplývá užití antibiotik, resp. chemoterapeutik. Volba ATB, resp. chemoterapeutika může být ovlivněna citlivostí nejčastějších vyvolavatelů IMC v daném regionu, a proto by tato data z mikrobiologických oddělení měla být k dispozici. U kojenců a batolat s podezřením na akutní pyelonefritidu se u nás doporučuje hospitalizace a v začátku aplikace léků parenterálně, nejlépe i.v. A to i přesto, že kontrolované studie ukazují stejný efekt perorální léčby. Důvodem omezené hospitalizace (především v USA) jsou významně vyšší náklady hospitalizace ve srovnání s ambulantní léčbou. Argumentem hospitalizace u nás je riziko posílat do domácího ošetření kojence/batole s vysokou teplotou, event. zvracením či průjmem, velká vzdálenost bydliště od nemocnice a sociálně problematická rodina.

Doporučené preparáty: pro parenterální aplikaci se doporučují cefalosporiny 3. generace při horní hranici doporučených dávek (ceftriaxon, ceftazidim, cefoperazon se sulbactamem). Dále pak aminoglykosidy (gentamycin, tobramycin) rovněž ve vyšších dávkách 5–7 mg/kg/24 hod. Alternativou může být podání aminopenicilinů s inhibitorem betalaktamázy v dávce cca 50 mg/kg/den ve 3 denních dávkách. Doba podávání i.v., resp. i.m. je dána úpravou celkového stavu dítěte, většinou lze léky podávat perorálně již 3.–4 den.

Doba trvání léčby: minimální doba je 7 dní, ale většina pracovišť podává déle, až 2 týdny, zvláště při akutní pyelonefritidě s alterací celkového stavu dítěte. Teplota trvající 24–48 hod. od začátku léčby nemusí indikovat neúčinnost preparátu, o změně léku uvažujeme po 48 hod., když už je k dispozici výsledek kultivace. Pokud je celkový stav pacienta klinicky zlepšen a ustupuje nález pyurie/hematurie/proteinurie, pak léčbu nepřerušujeme ani v případech, kdy mikrobiolog hlásí větší či menší rezistenci vůči podávanému léku. Při perorální aplikaci možno použít chráněné aminopeniciliny (amoxicilin/klavulan) v dávce 20–40 mg/den, cefalosporiny 2. generace (např. cefuroxim-axetil, cephalixin). Z chemoterapeutik pak cotrimoxazol v dávce až 10 mg TMP/kg/den ve 2 dávkách.

6.16 Chemoprophylaxe při recidivujících IMC a VUR

Mezinárodní refluxová studie ukázala, že podávání nízkých dávek furantoinu, resp. cotrimoxazolu po sterilizaci močového traktu snižuje riziko další ataky IMC. Při konzervativní léčbě VUR se chemoprophylaxe ukázala stejně efektivní jako operační řešení. Opakované klinické studie v posledních 10 letech ale prokázaly, že rutinně prováděná

chemoprophylaxe včetně při konzervativní léčbě VUR nemá takový význam, jaký se jí původně přikládá. Nebyl nalezen žádný rozdíl v recidivách IMC u dětí s profylaxí, resp. bez ní, a incidencí nových pyelonefritických žizev, resp. progresse starých žizev. To se ukázalo především u pacientů bez obstrukční uropatie, hypoplazie/dysplazie ledvin, kdy žizvy vznikají jen vzácně. Tyto nálezy vedly podobně jako u VUR ke zpochybnění chemoprophylaxe. **Dnes tedy platí, že generalizovaná chemoprophylaxe jako rutina není indikována.** Studie zpochybňující efekt dlouhodobé profylaxe ale testovaly především pacienty ve věku do 2 let, proto v současnosti probíhá v USA studie RIVUR (Randomized Intervention for Children Vesicoureteral Reflux), která by měla doplnit relevantní data. Počítá se, že konzervace DNA vzorků vyvolavatele IMC a pacientů by mohla přispět k objasnění rizika poškození renálního parenchymu a tak k modifikaci přístupu k léčbě/profylaxi u individuálních pacientů. Přes zprávy o nízké efektivitě chemoprophylaxe se ne všechna pracoviště ztotožňují s ukončením chemoprophylaxe v rámci prevence recidiv IMC a doporučují vyčkat dalších studií. Upozorňuje se na to, že např. děvčátka mezi 3.–6. rokem predisponují k IMC na podkladě dysfunkce mikčního aktu a chemoprophylaxe zde může sehrát pozitivní roli. Pokud se praktikuje chemoprophylaxe, neměl by se už doporučovat cotrimoxazol, ale jen samotný trimethoprim, tedy bez sulfonamidové složky. Sulfonamid zvyšuje riziko vzniku rezistence gramnegativních kmenů v trávicím traktu. Je zřejmé, že pokud v individuálních případech nízké dávky chemoterapeutik/ATB mají zřetelný efekt, pak je logické v této léčbě pokračovat. Důležitou roli při chemoprophylaxi hraje i compliance rodiny, resp. pacientů samotných. Nepříznivý je i fakt, že dlouhodobé podávání jakéhokoliv léku může vést k nepříznivým vedlejším účinkům včetně návyku, že „polykání prášků“ patří k normálnímu životnímu stylu.

6.17 Podpůrná opatření, prevence IMC

Nejjednodušší způsob, jak zabránit adhezenci mikrobů ke sliznici UPT, jsou dostatečná diuréza a časté mikce. Režim dostatečného příjmu tekutin je tedy velmi důležitý a menší děti je třeba v tomto smyslu pečlivě kontrolovat. Neřešená dlouhodobá **obstipace** představuje rizikový faktor pro IMC, často je spojena s dysfunkcí dolních močových cest. Při průkaz funkční poruchy pomocí urodynamického vyšetření je možno zkusit podávat **anticholinergika**, např. oxybutinin v dávce maxim. 0,2 mg/kg alespoň ve 2 denních dávkách. Obstipace u dorostenek představuje při podávání kontraceptiv rizikový faktor, běžně se doporučuje po styku časné vymočení.

Extrakt z brusinky (klikva = Vaccinium macrocarpon). Cranberry juice. V posledních letech se i u nás rozšířilo jejich používání. Význam má hlavně D-mannosa, která se dostává do moči. Fimbrie E. coli produkují 2 adheziny, z nichž jeden je mannosa senzitivní a druhý mannosa rezistentní. Součástí extraktu je proanthocyanin, který blokuje přichycení fimbrií E. coli k uroepitelu močových cest. Usnadňuje tak jejich eliminaci (principem je tedy kompetitivní inhibice). Efektivita je prokázána ve smyslu

prevence recidiv IMC, především u cystitidy, potvrzují to i recentní metaanalytické studie, včetně provedených u dětí. Nejde však o léčbu, ale o prevenci, zde možno považovat efekt za prokázaný.

Probiotika: již dříve byla publikována řada studií, které upozorňují na příznivý vliv užívání probiotik na frekvenci recidiv IMC, především u žen. Ojedinelé jsou i zprávy o použití u dětí včetně nejnižších věkových skupin, např. u dětí s vezikoureterálním refluxem. Příznivý efekt probiotik je zatím podporován pouze empirickou zkušeností, chybějí podobné studie jako u extraktů z brusinek. V dosud provedených studiích se většinou používala kombinace *Lactobacillus acidophilus*, *Lactobacillus rhamnosus* a *Bifidobacterium bifidus*. Na trhu jsou již běžně k dispozici kombinované preparáty brusinkových extraktů obohacených o probiotika. Efekt probiotik se vysvětluje tak, že laktobacily udržují v oblasti vagíny a zevního ústí uretry kyselá prostředí (nízké pH), což je nepříznivé prostředí pro množení ostatních bakterií. Laktobacily také produkují hydrogen peroxid, který pomáhá eliminaci bakterií a redukuje schopnost *E. coli* adherovat na epitel vaginální sliznice, periuretrální flora je totiž nejčastější příčinou ascendentní IMC u ženského pohlaví.

Imunostimulace. Při recidivujících IMC je možno, hlavně u starších děvčat, zkusit nespecifickou imunostimulaci podáváním bakteriálních extraktů (např. Uro-Vaxom). Preparát obsahuje lysát z bakterií *E. coli*. Lysát stimuluje T-lymfocyty, indukuje tvorbu endogenního interferonu a zvyšuje IgA hodnoty v moči. Názory se dlouho různily, nebyly kontrolované studie. Dnes jsou k dispozici recentní metaanalýzy svědčící o významném snížení frekvenci recidivujících IMC. Analogický preparát je Solco Urovac, který se aplikuje parenterálně. Jsou dokonce pokusy připravit účinnou vakcínu proti IMC vyvolávaných *E. coli*.

6.18 Informace rodičům dítěte po 1. atace akutní pyelonefritidy, při recidivách IMC a výskytu vezikoureterálního reflexu

Obecně platí, že u pacienta po 1. atace by rodina měla být informována o riziku opakované IMC a v detailech poučena, kdy mít podezření na recidivu a jak by se mělo v dané situaci postupovat (horečka, která není doprovázena příznaky kataru horních dýchacích cest, neobvyklé skvrny na pleni, nápadně páchnoucí moč, diskomfort při mikci, zvracení, průjem). Dítě by mělo být za této situace vyšetřeno co nejdříve, rodiče by se měli ihned pokusit o odběr moči (tedy mít připraven doma event. i adhezivní plastický sáček na sběr moči). Při opakovaných recidivách řada pracovišť dává rodičům k dispozici testovací papírky, event. dip-slide metodu. U pacientů s VUR a již prokázanými jizvami ledvinného parenchymu je možno rodičům poskytnout Dinkelův graf, kam se při sonografických kontrolách zaznamenává růst ledviny. U pacientů s VUR je třeba rodičům podrobně vysvětlit možnosti konzervativní, resp. endoskopické či

operativní léčby, mají právo spolurozhodovat při výběru léčebných algoritmů. Kontroly dítěte s anamnézou nekomplikované IMC včetně stavu po 1. atace pyelonefritidy s normálním sonografickým obrazem UPT mohou probíhat u PLDD. Komplikované případy s opakovanými recidivami spojené s VUR či jinou anomálií uropoetického traktu mají být konzultovány s dětským nefrologem a urologem, informován ale musí být i PLDD.

7 Tubulointersticiální nefritidy

(Jiří Dušek)

Tubulointersticiální nefritida (TIN) se projevuje jako akutní a chronické zánětlivé onemocnění, charakterizované převážně postižením tubulů a intersticiální tkáně ledvin. Glomeruly a cévní struktury jsou většinou nepostižené. Pro akutní TIN je typické zánětlivé postižení tubulů a intersticia, edém a poškození tubulárních buněk, infiltrace intersticia mononukleárními leukocyty a plazmatickými buňkami. U chronických forem TIN nacházíme poškození, atrofii až nekrózu tubulárních buněk a typickou změnou v intersticiu je fibróza.

7.1 Patogeneze

TIN může být způsobena různými etiologickými činiteli, klinické příznaky jsou různé – od akutního selhání ledvin až k plíživému bezpříznakovému průběhu, histologický obraz je vždy poměrně uniformní. Je nepochybné, že reakce antigen – protilátka jsou pro rozvoj TIN klíčové, i když přesné mechanismy nejsou dosud známé. U všech forem TIN byla popsána infiltrace T-lymfocyty (CD4+, CD8+), na rozvoji TIN se podílí i humorální imunita a u některých pacientů byly prokázány anti-TBM protilátky. Cytokin TGF- β je zodpovědný za proces fibrotizace intersticia.

Podle Šašinky se v patogenezi TIN uplatňuje nejčastěji imunopatologická reakce způsobená IgE na léky, ale i jiné antigeny nebo hapteny. Část akutních TIN je způsobena autoprotilátkami proti tubulární bazální membráně nebo jinými imunopatologickými reakcemi. U velké části primárních akutních TIN se uplatňují Th1 buňky, které jsou nositeli opožděné hypersenzitivní reakce.

Po aktivační fázi následuje fáze regulační imunitní reakce, která je charakterizovaná proliferací stimulovaných T lymfocytů a stimulací efektorových buněk, z nichž nejdůležitější jsou cytotoxické lymfocyty CD 8+ a B lymfocyty. Následuje eferentní fáze, která je charakterizována poškozením intersticia a tubulárních buněk. Poškození může být vyvoláno autoprotilátkami, imunokomplexy nebo cytotoxickými CD8+ lymfocyty. Výše popsané imunitní procesy vyústí do novotvorby vazivové tkáně, která postupně nahrazuje a destruuje parenchym ledvin.

7.2 Etiologie

TIN může být způsobena mnoha etiologickými faktory, byla popsána v souvislosti s bakteriální infekcí, virovou infekcí, po léčích, v souvislosti s autoimunním onemocněním, ale i u dalších stavů. Vyvolávající příčiny můžeme schematicky rozdělit do 6 hlavních skupin s vědomím, že toto rozdělení není dokonalé a nevyčerpává všechny zjištěné příčiny a etiologické faktory TIN.

Infekční agens. Jak již bylo uvedeno shora, vynecháváme v přehledu etiologie TIN klasické bakteriální infekce (pyelonefritidy) působené kmeny *E. coli* (nejčastěji), *Proteus*, *Enterobacter* a *Pseudomonas*. Diskutuje se ovšem perzistence jejich antigenů a úloha při vzniku chronické pyelonefritidy, kde již kultivačně agens nelze prokázat. TIN byla popsána i při infekci stafylokoky, beta-hemolytickými streptokoky ze skupiny A, yersinií, legionelou, corynabacteriem difterie, salmonelou, leptospirou, mykobakteriemi a dalšími mikroorganismy (např. rickettsiemi, spirochetami), při toxoplazmóze a leishmanióze. Přitom ale většinou neprokážeme uvedená agens přímo v parenchymu ledviny. TIN může vzniknout i při infekci cytomegalovirem, virem Epstein-Barr, Hantavirem, Parvovirem B19, virem hepatitidy C, herpes simplex virem, polyoma virem (BK virem), virem parotitidy, spalniček, zarděnek a i HIV.

Lékové reakce. U dospělých jsou nejčastější příčinou akutní i chronické TIN léky. Rozvoj TIN byl popsán po celé řadě preparátů, na prvním místě se obvykle uvádějí nesteroidní antirevmatika (ibuprofen, diclofenac, indometacin atd.) a analgetika.

Chronická TIN se ve světě vyskytuje nejčastěji jako analgetická nefropatie při abúzu analgetických směsí obsahujících phenacetin, kyselinu acetylosalicylovou, kofein, aminofen, různé kombinace těchto léků samotných nebo ve směsi s nesteroidními antirevmatiky. U dětí se prakticky nevyskytuje, protože TIN této etiologie se manifestuje až po dlouhodobém užívání těchto farmak, odhaduje se, že ke vzniku analgetické nefropatie je třeba požit 2–3 kg těchto léků. Další velmi významnou skupinou důležitou zejména u dětí jsou betalaktamová antibiotika, běžně používaná v klinické praxi – peniciliny (penicilin G, oxacilin, ampicilin, amoxicilin, karbenicilin atd.), cefalosporiny (cefaclor, cefotaxim, cefoxitin, cefalotin, cefalexin atd.), další antibiotika (azitromycin, erytromycin, chloramfenicol, ciprofloxacín, klarithromycin, gentamycin, rifampicin, linkomycin, trimetoprim-sulfametoxazol, nitrofurantoin, tetracykliny atd.). Uvádíme jiné běžně používané léky, po kterých byla popsána TIN – alopurinol, acyklovir, amlodipin, azatioprin, kaptopril, karbamazepin, klofibrat, diltiazem, mesalazin, omeprazol, fenytoin, ranitidin, cimetidin, fenteramine, diuretika (furosemid, hydrochlorothiazid, chlortalidon), diazepam, imipramin. Výčet léků, po kterých byla popsána TIN, není kompletní a léky, které nejsou běžně v klinické praxi užívány, nejsou z pochopitelných důvodů uvedeny.

Imunitně podmíněné choroby. TIN byla popsána také u mnoha imunitních onemocnění jako např. systémový lupus erythematos (SLE). Renální biopsie odhalí tubulointersticiální i depozita až u 60 % dětí se SLE. Dále byla popsána u Sjögrenova syndromu,

Wegenerovy granulomatózy, nekrotizující vaskulitidy, lymfoproliferativní nemoci, ale i u pacientů s IgA nefritidou, membranózní, postinfekční a „shunt“ glomerulonefritidou. Do skupiny autoimunních onemocnění patří i TINU syndrom (TIN a uveitida), který byl prvně popsán v roce 1975 u dvou dívek a akutním selháním ledvin, uveitidou a granulomy v kostní dřeni.

Metabolicky podmíněné TIN. Rozvoj zejména chronické TIN je také způsoben metabolickými chorobami a poruchami vnitřního prostředí – oxalóza, Wilsonova nemoc, cystinóza, Lesh-Nyhanův syndrom, Fabryho nemoc, hyperkalcémie, hyperkalciurie, hyperoxalurie, hypokalémie. TIN se popisuje i při intoxikaci těžkými kovy (olovo, kadmium, bismut), Balkánské nefropatii a řadě dalších. U 50 % pacientů léčených lithiem dojde k poškození distálního tubulu a následné polyurii. TIN byla pozorována u žen v mnoha zemích světa, které dlouhodobě pily čaj na zhubnutí připravený z čínských bylin obsahujících aristolochovou kyselinu.

Obstrukce močových cest: je nepříznivým prognostickým faktorem pro rozvoj TIN. Nejčastějšími překážkami odtoku moči jsou chlopeč zadní uretry, subrenální obstrukce, vezikoureterální reflux, prune – belly syndrom, nefrolitiáza atd.

Do této skupiny se řadí onemocnění u dětí i dospělých, u kterých histologické vyšetření renální tkáně prokáže TIN, přestože se žádnou zjevnou příčinu vedoucí k tomuto onemocnění nepodaří odhalit.

7.3 Klinický obraz

Klinický obraz TIN je pestrý. Na jedné straně se může projevit pouze nevelkými nálezy v moči, na druhé straně akutním selháním ledvin. Akutní TIN je diagnostikována u 5–15 % hospitalizovaných pacientů s akutním selháním ledvin. Podle rychlosti průběhu můžeme TIN rozdělit na **akutní** a **chronickou**. Klinický obraz akutní TIN do značné míry závisí na vyvolávající příčině. Teplota, bolesti břicha či bederní krajiny, dysurie a polakisurie či schvácenost svědčí pro bakteriální infekci ledvin. U jiných, zejména imunitně podmíněných akutních TIN, se často objevují teploty, bolesti kloubů, eozinofilie a kožní vyrážka (nejčastěji u léky vyvolané TIN). Tyto příznaky však nemusejí být vyjádřeny vůbec. V anamnéze pacientů pátráme po opakovaných pyelonefritidách, vezikoureterálním refluxu, uveitidě, užívání nefrotoxických léků, infekčních onemocněních i respiračních, familiární TIN. Příznaky jsou většinou nespecifické bolesti břicha, hlavy či bederní krajiny, nechutenství, bolesti kloubů, průjem, zvracení, dysurické potíže, únava, horečka, polyurie, polydipsie a další. Při fyzikálním vyšetření můžeme zjistit artritidu, vyrážku (makulopapulózní, morbiliformní, kopřivka), vzácně otoky, na EKG hypertrofii levé komory, hypertenzi a hypertenzní změny na očním pozadí, slzení, apatii, bledost, faryngitidu či dehydrataci. Nálezy při klinickém vyšetření mohou být modifikovány stavem funkce ledvin (glomerulární filtrací). Rozvoj **chronické TIN** je plíživý, pacienti nemají dlouhou dobu žádné subjektivní potíže a často je chronická forma onemocnění diagnostikována náhodně. Pří-

znaky jsou nespecifické a jsou způsobeny až pokročilou chronickou renální insuficiencí, resp. již selháním ledvin, jako např. porucha růstu, úbytek hmotnosti, únava a zvracení.

7.4 Laboratorní vyšetření

V krevním obraze nalezneme většinou nehemolytickou anémii (hemolytická byla také popsána), leukocytózu a eozinofilii. Sedimentace erytrocytů je zvýšená. Zatímco pacienti s akutní pyelonefritidou mají významnou bakteriurii, při TIN je charakteristická sterilní pyurie (leukocyty), ale i eozinofily (více než 1 % eozinofilních leukocytů v moči) a mikroskopická hematurie. Makroskopická hematurie se vyskytuje výjimečně. Kvantitativní proteinurie většinou nepřesahuje 1 g/24 hod. U nefrotického syndromu po nesteroidních antirevmaticích je proteinurie vyšší. V močovém sedimentu jsou přítomné válce granulózní, hyalinní, erytrocytární i leukocytozní. Při vyšetření prokáže známky tubulární léze – nízkou osmolalitu moči, aminoacidurii, glykosurii, zvýšený odpad fosforu, zvýšenou koncentraci NAG a alfa-1 mikroglobulinu v moči, změnu pH moči (zvýšená ztráta bikarbonátu). U pacientů s porušenou funkcí ledvin dochází ke zvýšení sérové hladiny kreatininu, močovinny. Hladina sérového draslíku bývá zvýšená, kyselina močová a fosfor sniženy. Při imunologickém vyšetření můžeme zjistit zvýšenou hladinu IgG, IgE a zvýšené cirkulující imunokomplexy.

Laboratorní nález je modifikován tím, jaká část tubulárního systému je postižena. Při postižení např. proximálního tubulu dochází ke ztrátám bikarbonátu, fosforu, kyseliny močové, aminokyselin a glukózy do moči. Klinicky se stav projevuje jako Fanconiho syndrom a hyperchloremická metabolická acidóza. Léze distálního tubulu způsobí zhoršené vylučování draslíku (hyperkalémie), nadměrné ztráty sodíku (hyponatrémie) do moči a metabolickou acidózu. Porušená funkce buněk Henleho kličky se projeví polyurií (zhoršená reabsopce sodíku). Nefrogenní diabetes insipidus způsobí léze buněk sběrných kanálků ledvin. Běžným nálezem u TIN je zvýšená hladina sérového kreatininu, hyperkalémie s hyperchloremickou metabolickou acidózou. Mnoho pacientů má monoligurické selhání ledvin s poruchou koncentrační schopností ledvin a nevelký nález v moči. Hemolytická anémie byla popsána u pacientů s TIN po alopurinolu, penicilitech a rifampicinu. Většina pacientů s TIN vyvolanou léky má eozinofilii, ale normální počet eozinofilů TIN nevyvoluje. Autoprotilátky (ds-DNA, ANA) a hladina komplementu, s výjimkou pacientů se systémovým lupusem jsou v mezích normy.

7.5 Zobrazovací metody

Nejužitečnější je vyšetření ultrazvukem. U akutní TIN budou ledviny zvětšené nebo normálně velké, u chronické TIN jsou ledviny malé sraštlé a hyperechogenní. Při diagnostice akutní i chronické TIN jsou užitečné i izotopové vyšetřovací metody: dynamická (^{99m}Tc MAG3) a statická scintigrafie ledvin (^{99m}Tc DMSA). Dynamická scintigrafie ledvin nám poskytuje informace o tubulární funkci ledvin, odtoku moči z ledvin (vyloučení ob-

strukce) a o symetrii funkce ledvin. Statická scintigrafie detekuje ložiska v ledvinách při akutní TIN a jizvy u chronické TIN.

„High resolution“ CT je citlivější než sonografické vyšetření při průkazu mikrokalcifikací v oblasti renální papily – důležitý příznak analgetické nefropatie.

Dříve hojně používaná vylučovací urografie byla prakticky opuštěna. Další možností je v zahraničí používaný galiový scan, který má odlišit akutní TIN od jiných příčin akutního selhání ledvin. Zvýšená akumulace galia v parenchymu je však relativně nespecifickým nálezem a může být nalezena i u jiných onemocnění ledvin.

7.6 Diagnóza

Diagnóza akutní i chronické TIN se opírá o pečlivě provedenou anamnézu, laboratorní průkaz tubulární léze ledvin, sonografické či izotopové vyšetření ledvin. Ve většině případů jsou tato vyšetření ke stanovení diagnózy dostačující. Renální biopsie není u dětí s TIN prováděna rutinně a názory na její provedení se v literatuře diskutují. Renální biopsie je většinou indikována, když není diagnóza jasná a když chceme znát rozsah postižení ledvin. Hlavním důvodem biopsie je ale především přetrvávání zhoršené funkce ledvin i po vysazení podezřelých léků nebo pokud se funkce ledvin rychle nelepší po úpravě vnitřního prostředí či rehydrataci. Pouze renální biopsií lze prokázat infiltraci intersticia a peritubulárních oblastí monocyty a plazmatickými buňkami, která je obvykle spojena s intersticiálním edémem, či rozsah fibrózy intersticia. Podle Kodnera je renální biopsie u akutní TIN indikovaná v těchto případech:

1. akutní selhání ledvin, při podezření, že základní chorobou je akutní TIN,
2. užívání léků, které mohou vyvolat akutní TIN,
3. přítomnost typických příznaků – vyrážky, horečka, bolesti kloubů,
4. přetrvávání porušené funkce ledvin a klinických příznaků po vysazení „škodlivé“ medikace.

Kontraindikace renální biopsie u akutní TIN jsou analogické jako u provedení tohoto výkonu při podezření na jinou nefropatii.

7.7 Diferenciální diagnóza u TIN

Mezi jiné příčiny akutního selhání ledvin patří příčiny renální i prerenální, toxické nefropatie, radiační nefritida, jiná onemocnění ledvin projevující se tubulární lézí, nefronoftiza (juvenilní, infantilní a adolescentní), polycystická choroba ledvin, stavy po onkologické terapii, cystinóza atd.

7.8 Léčba

Ve většině případů akutní TIN neexistuje žádná kauzální léčba. Vysazujeme podezřelé léky (viz etiologie), nepoužíváme i potenciálně nefrotoxické léky (např. některá ATB). Pokud se jednalo o toxický efekt farmaka, u většiny pacientů po jejich vysazení nastává spontánní

úprava náleží v moči i renálních funkcí. Sledujeme pečlivě bilanci tekutin a elektrolytů, správnou hydrataci. Kromě stavů, kdy pacient retinuje tekutiny nebo má hypertenzi, dbáme vždy na dostatečný příjem tekutiny. Symptomatická je i léčba teploty a celkových příznaků. Dále je důležité nepodávat léky, které zhoršují průtok krve ledvinami (NSAID). Dávkování léků musí být korigováno podle funkce ledvin. Terapie kortikoidy u akutní TIN je velmi diskutovanou otázkou a není shoda v názorech na jejich indikaci. Neexistuje žádná velká kontrolovaná studie, která by jednoznačně prokázala příznivý účinek steroidů u pacientů s akutní TIN. Některé menší studie a jednotlivé kazuistiky prokazují příznivý vliv steroidů na průběh akutní TIN, rychlý nástup diurézy, zlepšení klinického stavu, rychlý návrat renálních funkcí. Rozhodnutí o zahájení léčby kortikoidy je individuální. Prednison se podává v dávce 1 mg/kg/24 hod. po dobu 2–4 týdnů s následným postupným snižováním po 3–4 týdny. U pacientů, u kterých nedojde k příznivé odpovědi na kortikoidy a objevuje se progresivní neuropatie, se zkouší terapie cyklofosfamidem či mykofenolátem. Děti s TIN a uveitidou vyžadují obvykle několikaměsíční lokální aplikaci kortikoidů podle doporučení oftalmologa. ACE inhibitory se ukázaly jako velmi prospěšné léky vedoucí ke zpomalení progresivního postižení ledvin u dětí i dospělých, a to nejen snížením krevního tlaku, ale zejména tím, že zpomalují rozvoj fibrózy intersticia ledvin (nefroprotektivní efekt). Nejčastěji je u dětí v této indikaci používán enalapril a ramipril. Sami dáváme přednost poslední jmenovanému léku (1–6 mg/m²/den). Podobným mechanismem působí i blokátory AT1 receptoru (sartany), ale zkušenosti s jejich používáním jsou u dětí menší.

Dále se v terapii TIN používají antioxidanty (vitamin E) a omega 3 mastné kyseliny (EPA, DHA).

7.9 Prognóza

U většiny dětí s akutní TIN se renální funkce zcela upraví, i když někdy mohou přetrvávat defekty ve funkci ledvin (snížená koncentrační schopnost, nižší glomerulární filtrace, proteinurie apod.). Prognóza dětí s chronickou TIN je horší, protože onemocnění je diagnostikováno většinou náhodně. V době, kdy jsou ledviny závažně poškozené nebo dokonce svrašťelé, šance na úpravu je již nulová a onemocnění progreduje do chronického selhání ledvin.

8 Glomerulopatie a systémové vaskulitidy

(Karel Vondrák)

8.1 Nejčastější glomerulonefritidy, diagnostika a jejich léčba

Definice: Glomerulonefritidy (GN) jsou heterogenní skupinou zánětlivých onemocnění glomerulů nejčastěji v důsledku aktivace imunologických mechanismů. Mohou být buď způsobeny depozicí cirkulujících imunokomplexů nebo zevních antigenů v ledvinné tkáni, anebo protilátková nebo buněčná imunitní reakce může být zaměřena proti vnitřním antigenům (autoimunita, hypersenzitivita). Typickým nálezem v moči hematurie glomerulárního typu, proteinurie, cylindrurie, tendence k poklesu glomerulární filtrace, častá je hypertenze.

Z praktického hlediska dělíme glomerulonefritidy podle průběhu na:

- akutní GN
- rychle progredující GN
- chronické GN

8.2 Akutní glomerulonefritida (AGN)

Je charakterizována akutními zánětlivými změnami především glomerulu. Patofyziologicky je AGN imunokomplexové onemocnění charakterizované náhlým začátkem. Komplex antigen – protilátka (imunokomplex) vede pak k zánětlivým změnám s proliferací buněk v glomerulech. U AGN u dětí se předpokládá jako vyvolávající moment účast infekčního agens (synonymum postinfekční akutní glomerulonefritidy, např. poststreptokoková GN při infekci beta-hemolytickým streptokokem – PSAGN).

8.2.1 Incidence AGN

Liší se geograficky, ve vyspělých zemích klesá, představuje jen okolo 10 % všech glomerulopatií (Evropa/USA 10–20 případů/100 000). U řady jedinců může onemocnění probíhat ve formě inaparentní AGN. Onemocnění se může vyskytovat sporadicky, ale i epidemicky. AGN se vyskytuje nejčastěji mezi 5. a 12. rokem, chlapci onemocní dvakrát častěji než dívky.

8.2.2 Etiologie

Etiologickými agens jsou mikroorganismy – bakterie, rickettsie, ale i viry, méně často např. plísňe, v tropech i paraziti. Z bakterií nejčastěji beta-hemolytické streptokoky skupiny A (tzv. nefritogenní typy). Streptokoková pyodermie s sebou nese významně vyšší riziko nefropatie než streptokoková angina (8 vs. 1–2 %). Z jiných bakteriálních agens se může objevit postinfekční AGN při pneumokokové invazivní infekci. Viry mohou být příčinou AGN při virové infekci parvovirem B19, virem parotitidy.

8.2.3 Patogeneze, patofyziologie

Typické je latentní bezpříznakové období 1–3 týdny od onemocnění horních cest dýchacích, resp. pyodermie. Předpokládá se klíčová role streptokokových proteinů – neuraminidázy, streptolysinu, DNAázy atd. v tvorbě IgG/anti-IgG imunokomplexů v glomerulu nebo ve formě cirkulujících imunokomplexů s následnou depozicí. S výjimkou akutní poststreptokokové glomerulonefritidy (PSAGN) není mechanismus vzniku imunokomplexů u akutních glomerulonefritid úplně objasněn. Lokální změny v kapilárních kličkách glomerulu vedou ke zmenšení filtrační plochy a poklesu glomerulární filtrace (GFR) s tendencí k retenci tekutin, hypertenze je projevem zvětšení intravaskulárního objemu cirkulující krve.

8.2.4 Klinický obraz

Klinicky se projeví většinou jako makroskopická hematurie (coke-colored urine – moč jako coca-cola, nebo moč barvy vypraného masa), edémy, oligurie, event. příznaky provázející hypertenzi. Laboratorně se prokáže hematurie glomerulárního typu a významná proteinurie, nefrotický syndrom je vzácný (jen u 25 %). Intersticiální edém obou ledvin s napnutím capsula renis vnímají děti jako bolest, nejčastěji břicha, často je přítomna i nauzea, event. zvracení. Zvýšená hladina urey, resp. kreatininu je odrazem snížení GFR. Retenci tekutin odpovídá hypertenze (objevuje se jen asi u 50–60 % dětí) a edémy. Většinou lze prokázat přechodné snížení C3 složky komplementu. V průběhu několika týdnů se obvykle normalizuje klinický i laboratorní nález. Vzácností nejsou PSAGN s malou proteinurií a mikroskopickou erytrocyturií (abortivní formy).

8.2.5 Pomocná vyšetření

Klasickým nálezem bývá makroskopická hematurie i erytrocytární válce. Erytrocyty v moči jsou dysmorfní – glomerulární. Vždy lze prokázat proteinurii, většina dětí vylučuje do 0.5 g bílkoviny/m²/24 hod. Sedimentace bývá středně zvýšená, CRP je prakticky vždy zvýšeno. Krevní obraz nemusí být nápadně změněný. Zvýšený sérový titr ASLO u PSAGN je asi v 70–80 %. Maximálních hodnot dosahuje za 4–5 týdnů. Pokles trvá týdny až po 6 měsících. Při streptokokové pyodermii je titr ASLO zvýšený jen asi v 50 %, objevuje se ale vzestup anti-DNAázy. Průkaz DNAázy je nejcitlivějším

markerem kontaktu se streptokokem. Pokud se vyšetřují uvedené protilátky proti enzymům streptokoka současně, významně se zvyšuje pravděpodobnost záchytu. Při AGN se snižuje hladina komplementu, hlavně složky C3, objevuje se aktivace alternativní, ale i klasické kaskády.

U PSAGN je pokles C3 složky komplementu až v 90 % případů, většinou se vrací do 2 měsíců od začátku choroby opět do normy. Snížení glomerulární filtrace (GFR) odpovídá zvýšená hladina kreatininu, urey a kyseliny močové. Renální biopsie není u typické PSAGN nutná. Histologicky je pro PSAGN typická difúzní a globální endokapilárně proliferativní glomerulonefritida s nálezem subepiteliálních depozit ve formě tzv. humps v elektronové mikroskopii.

8.2.6 Terapie

Terapie akutních glomerulonefritid je symptomatická (hypertenze, otoky, selhání ledvin). U PSAGN se podává penicilin 10 dnů, nebo nověji cefalosporiny I. generace 10 dnů, event. cefalosporiny II. generace 5 dnů. Antibiotická profylaxe k prevenci další ataky PSAGN po předchozí léčebné kúře antibiotiky není indikovaná (rekurence je 0,7 %, nejčastěji u forem spojených s kožní infekcí). Pokud nejsou vyjádřeny extrarenální symptomy (hypertenze, otoky), není nutný ani přísný klidový režim na lůžku.

8.2.7 Prognóza

Průběh PSAGN je většinou benigní, symptomy se upravují do 2–3 měsíců, mikroskopická hematurie dokonce i celý rok, aniž by to prognózu zhoršovalo. Snížená hladina C3 může přetrvávat i déle, pokud je však trvale snižena, pak se jedná o jinou, závažnější glomerulonefritidu a renální biopsie je indikovaná. Obecně je prognóza PSAGN glomerulonefritidy příznivá ve více než 90 % případů. V každém případě se doporučuje pacienty po AGN delší dobu kontrolovat, porucha renálních funkcí se může objevit i po delším odstupu od akutního stavu.

8.3 Rychle progredující glomerulonefritidy

Rychle progredující glomerulonefritida (RPGN) je klinicky charakterizovaná rychlým zhoršením ledvinných funkcí během dnů, týdnů, event. měsíců. Histologicky je typické postižení většiny glomerulů (více než 50 %) srpky (extrakapilární proliferace). V dětském věku je vzácná. Nejčastěji jde o sekundární – systémové glomerulonefritidy.

8.3.1 Obraz RPGN

Pojí se se třemi typy onemocnění:

1. RPGN s granulárními depozity, tzv. imunokomplexový typ (nejčastěji IgAN, IgAN u HSP, SLE). Tato skupina se podílí asi 40 % na všech RPGN.

2. RPGN s protilátkami proti cytoplazmě neutrofilních leukocytů (ANCA pozitivní RPGN) u systémových vaskulitid (Wegenerova granulomatóza, mikro- a makroskopická polyangiitida aj.). Podíl této skupiny na výskytu RPGN je 40–50 %.

3. RPGN s protilátkami proti bazální membráně (tzv. anti-GBM RPGN), někdy současně s postižením cév plicního řečiště (Goodpastureův syndrom) jsou ve spektru RPGN zastoupeny v 10 %.

8.3.2 Klinický obraz

Klinické projevy RPGN jsou charakterizované projevy akutního nefritického syndromu:

- erytrocyturie glomerulárního původu (trvalá mikroskopická, často makroskopická)
- proteinurie dosahující až nefrotického rysu
- přítomnost válců v moči (cylindrurie)

Postupně, v závislosti na míře a rozsahu glomerulárního poškození, se rozvíjí oligurie, hypertenze, otoky a dochází k rychlému poklesu glomerulární filtrace (ve dnech, týdnech) až s obrazem akutního selhání ledvin. Histologickým korelátem je nález extrakapilární proliferace – srpků vyplňujících bowmanský prostor u více než 50 % glomerulů ve vzorku ledvinné biopsie.

1. RPGN imunokomplexově podmíněné. Do této skupiny patří IgA nefropatie (Bergerova nefritida) a GN při Henochově-Schoenleinově purpuru, lupus nefritidy, zejména proliferativní, membranózní GN a membranoproliferativní GN. Charakteristická je významná granulární protilátková pozitivita při imunofluorescenčním vyšetření biotického vzorku renální tkáně.

2. RPGN způsobené ANCA pozitivními protilátkami (protilátky proti cytoplazmě neutrofilů). Charakteristická je diskrepance mezi významným histologickým nálezem při optické mikroskopii (více než 50 % glomerulů se srpkami a různou měrou poškozených, sklerotických) a prakticky negativním imunofluorescenčním vyšetřením. Synonymum pauciimunní GN. Patří sem zejména Wegenerova granulomatóza s pozitivitou cANCA protilátek proti proteináze-3 v cytoplazmě neutrofilů a polyangiitis microscopica s pozitivitou pANCA protilátek proti myeloperoxidáze. Protože se ANCA pozitivní GN řadí mezi vaskulitidy (sekundární glomerulonefritidy), jsou charakteristicky postiženy i jiné orgány (plíce, CNS).

3. RPGN protilátkově podmíněné, charakterizované tvorbou autoprotilátek proti glomerulární bazální membráně (GBM), tzv. anti-GBM RPGN. Někdy je přítomna zkřížená tvorba autoprotilátek proti BM glomerulů i plicních alveolů, tzv. pulmorenální syndrom (Goodpasture syndrom) charakterizovaný vedle RPGN i plicním krvácením. Typická je vysoká lineární pozitivita protilátek (třídy IgG) v biotickém vzorku ledviny při imunofluorescenčním vyšetření.

8.3.3 Terapie

Pacient s RPGN patří na specializované nefrologické pracoviště. Léčba sestává z kombinované imunosuprese vysokými dávkami glukokortikoidů – nejlépe i.v. pulsy metylprednizolonu spolu s cyklofosfamidem. Doporučuje se i plazmaferéza (u plicního krvácení, těžkého průběhu) event. ve spojení s dialýzou. U onemocnění refrakterního na léčbu je indikované podávání monoklonálních protilátek (infiximab – anti-TNF α a rituximab – anti CD 20). Léčbou lze často renální (ale i plicní a jiné) funkce obnovit, nebo alespoň stabilizovat.

8.3.4 Prognóza

Prognóza onemocnění je vážná, s možností relapsů.

8.4 Chronická glomerulonefritida

Chronické glomerulonefritidy (CHGN) jsou charakterizovány pomalou, měsíce či roky trvajícím progresí, často léčebně obtížně ovlivnitelnou. Probíhají jako chronické již od počátku. Základem pro rozlišení typu CHGN a odlišení od atypické akutní nebo RPGN je histologický nález. V rozhodování o indikaci k renální biopsii pomáhá rozsah proteinurie a erytrocyturie, podle kterého lze klasifikovat různé **močové syndromy**. Syndromy s převládající či izolovanou erytrocyturií nebo proteinurií a její selektivitou, nebo syndromy proporcionální erytrocyturie a proteinurie. Zánětlivé změny mohou postihnout všechny glomeruly (difúzní glomerulonefritida), nebo jen některé glomeruly (fokální glomerulonefritida). Mohou být postiženy jen některé kapilární kličky glomerulu (segmentální glomerulonefritida). CHGN podle buněčnosti a zmnožení mezangiální hmoty dělíme na neproliferativní (normální buněčnost glomerulů – např. membranózní glomerulonefritida) a proliferativní (se zvýšeným množstvím buněk a mezangiální hmoty). Podle lokalizace proliferace rozlišujeme typy endokapilární (proces uvnitř kapilárního trsu), nebo extrakapilární (zmnožení buněk výstelky Bowmanova pouzdra se vznikem tzv. srpků). Extrakapilární proliferace je vždy známkou závažného poškození glomerulu.

8.4.1 Morfologické (histologické) dělení CHGN

8.4.1.1 Mezangioproliferativní glomerulonefritida (MaPGN)

Je charakterizována zmnožením (proliferací) mezangiálních buněk i hmoty. Pokud není přítomen nefrotický syndrom, je onemocnění často klinicky bezpříznakové, spojené nejčastěji s **močovým syndromem mírné proporcionální erytrocyturie a proteinurie**. Léčba je symptomatická s dobrou prognózou. Renální biopsie je indikována při progresi proteinurie do obrazu nefrotického syndromu, při opakovaných atakách makroskopické erytrocyturie či zhoršení funkce ledvin. MaPGN s nefrotickým syndromem provází častěji mírná až střední erytrocyturie a je často spojena s hypertenzí

a otoky, které prognózu zhoršují. Tento typ je často kortikorezistentní, vyžaduje kombinovanou léčbu glukokortikoidy s cyklofosfamidem a antikoagulancii.

IgA-mezangioproliferativní glomerulonefritida

Zvláštní jednotkou je IgA-mezangioproliferativní glomerulonefritida (IgAN). Jedná se o nejčastější formu CHGN jak v dětské, tak i dospělé populaci. Je buď primární, tzv. Bergerova nefritida, nebo sekundární – systémová při Henochově-Schönleinově purpře (HSP). Typickým znakem IgAN je ukládání imunodepozit obsahujících odchylný IgA v glomerulárním mezangiu. Odchylnost IgA spočívá v deficitu O-glykosylace podtřídy IgA₁ obsažené v imunokomplexech u IgAN, a to jak v cirkulujících (CIK), tak i deponovaných v glomerulárním mezangiu – „in situ“. Deficitní glykosylace má za následek zvýšenou afinitu imunokomplexů k mezangiálním buňkám glomerulů a naopak sníženou afinitu k jaterním buňkám a tím sníženou clearance IgA₁ CIK z organismu.

Histologicky je pro primární IgAN typická difúzní proliferace mezangia, pro HSP fokálně segmentální mezangiální proliferace. Charakteristickým močovým syndromem je převládající (někdy i izolovaná) erytrocyturie, většinou s mírnou proteinurií. IgAN s nefrotickým syndromem je méně častá. Typickým znakem je přechodná akcentace erytrocyturie, často pod obrazem makroskopické erytrocyturie těsném časovém vztahu (hodiny) s interkurentními slizničními infekty (synfaryngická). Může být doprovázena i přechodným poklesem glomerulární filtrace trvajícím i několik týdnů. Tato úzká časová vazba interkurentního infektu a rozvoje akutního nefritického syndromu je významným klinickým diferencially diagnostickým odlišením od PSAGN. U HSP se patologický nále z v moči může objevit na samém začátku nebo až v průběhu onemocnění. Toto onemocnění může probíhat i pod obrazem rychle progredující glomerulonefritidy.

IgAN představuje asi 20–25 % všech chronických glomerulonefritid. Vede nejčastěji ze všech CHGN (ve 20–30 % po 10, resp. 20 letech trvání) k chronickému selhání ledvin.

Renální biopsie je indikována u forem s nefrotickým syndromem, při opakovaných atakách makroskopické erytrocyturie a při poklesu glomerulární filtrace.

V léčbě se často užívá kombinace glukokortikoidů s cyklofosfamidem, zvláště u formy s nefrotickým syndromem. U kortikorezistentního nefrotického syndromu je indikovaná léčba cyklosporinem A. U IgAN s proteinurií bez vyjádřeného nefrotického syndromu nebo při hypertenzi jsou indikovány inhibitory ACE. U IgAN s progresí renální insuficience je indikováno podávání rybího oleje (Fish oil). Příznivý efekt glukokortikoidů v prevenci IgA glomerulonefritidy při HSP není potvrzen. Zdá se nicméně, že v nižší dávce (1 mg/kg hmotnosti/ den po dobu 10 dnů) může včasné podání kortikosteroidů na samém počátku nemoci riziko vzniku nefropatie snížit. Vysokodávkovaný intravenózní imunoglobulin (1g/kg hmotnosti) může být účinný

u rezistentních forem IgAN u HSP. Léčba rychle progredující IgAN je diskutována v příslušném odstavci (viz výše). Po transplantaci ledvin IgAN (obě formy) často rekuruje ve štěpu, nevede však k selhání jeho funkce. Je nutné dlouhodobé (celoživotní) sledování.

8.4.1.2 Membranoproliferativní glomerulonefritida

(synonyma: mezangiokapilární GN, perzistující hypokomplementární GN)

Membranoproliferativní glomerulonefritida (MPGN) je chronické progresivní onemocnění, 50 % pacientů je diagnostikováno v dětském věku (6–12 let, před 6 rokem vzácně). Není predispozice podle pohlaví.

MPGN je charakterizována významným zmnožením mezangia s jeho průnikem do periferie kapilární kličky a ztlustěním bazální membrány. Podle lokalizace imunodepozit členíme MPGN na:

typ I – subendoteliální

typ II – intramembranózní (izolovaně C3 složka komplementu součást imunodepozit)

typ III – subepiteliální

V **močovém nálezu** je **obraz proporcionální erytrocyturie a proteinurie** (neselektivní glomerulární) vyššího stupně než u předchozích forem.

Klinicky se často se pojí s nefrotickým syndromem (50 %), u 1/3 nemocných je přítomna makroskopická erytrocyturie. Častý je výskyt hypertenze (30 %). Ve většině případů je, na rozdíl od akutní poststreptokokové GN, trvale snížena hladina C3 složky komplementu (hypokomplementární nefritida).

MPGN má závažnou prognózu, u více než 50 % progreduje po 10 letech trvání do chronického ledvinného selhání.

Renální biopsie je plně indikovaná, glukokortikoidy mohou průběh onemocnění příznivě ovlivnit, zejména u dětí s významnou proteinurií. Onemocnění po transplantaci ledvin často rekuruje ve štěpu. Nutné je dlouhodobé sledování.

8.4.1.3 Membranózní glomerulonefritida

Membranózní glomerulonefritida (MGN) je v dětském věku vzácná. Je buď primární (idiopatická), nebo sekundární (hepatitida B, kongenitální syfilis, malárie, autoimunní onemocnění, léky, novotvary). Výskyt sekundární membranózní GN ve spojení s hepatitidou B významně koreluje se socioekonomickou situací společnosti a její výskyt významně vzrůstá geograficky směrem na východ. U dětí je až 43 % MGN sekundárních, častěji onemocní chlapci. Morfologicky je typická subepiteliální lokalizace depozit mezi bazální membránou a podocyty.

Močový nález je charakterizován **převládající výraznou neselektivní proteinurií s mírnou erytrocyturií** (u 70–80 %) a obrazem kortikorezistentního nefrotického

syndromu. Klinicky je v popředí nefrotický syndrom, někdy je průběh bezpříznakový. Hypertenze je přítomna u 20–25 % pacientů. Renální biopsie je indikovaná.

Léčba: u primární formy se užívají glukokortikoidy, při kortikorezistenci je indikovaný CyA. Cyklofosfamid se většinou nedoporučuje. Děti s asymptomatickou proteinurií, bez nefrotického syndromu, bez hypertenze, otoků a bez známek ledvinné nedostatečnosti není třeba léčit.

Prognóza: až u 20 % dětí se vyvine chronické ledvinné selhání, u sekundární formy spojené s hepatitidou B a symptomatickou proteinurií může dojít ke spontánní remisi.

Děti je však nutno vzhledem k nejisté prognóze trvale sledovat.

8.4.1.4 Glomerulonefritidy při systémových onemocněních

Glomerulonefritida při Henoch-Schoenleinově purpuře (HSP).

Jde o systémové onemocnění, postihující řadu orgánových systémů. Postižení ledvin probíhá pod obrazem glomerulonefritidy (viz mezangioproliferativní glomerulonefritida).

Etiopatogeneze: jedná se o vaskulitidu s postižením drobných cév kůže, gastrointestinálního traktu, postižení glomerulů a dalších orgánů.

Při typickém průběhu (petechie na kůži v predilekčních lokalizacích s event. příznaky postižení střeva) se objevuje během 1–2 týdnů mikroskopická hematurie a proteinurie, vzácně až nefrotického typu, resp. s rozvinutým nefrotickým syndromem (25–50 %). Závažnou komplikací je hemoragie CNS nebo jiných parenchymatózních orgánů. HSP se může manifestovat i jako rychle progredující glomerulonefritida.

Léčba glomerulopatie viz IgAN HSP. U GIT symptomatologie při HSP je prednison indikovaný.

Průběh, prognóza: HSP často recidivuje, přechod do chronické formy je vzácný.

8.4.1.5 Systémový lupus erythematoses (SLE)

Glomerulonefritida je častou závažnou komplikací SLE. Projeví se hematurií a nefrotickou proteinurií s časnou poruchou glomerulární filtrace. Postižení ledvin určuje dlouhodobou prognózu pacienta. Postižení ledvin probíhá nejčastěji pod obrazem RPGN se všemi doprovodnými příznaky (viz kapitola RPGN). Diagnostika spočívá vedle postižení ledvin na klinickém obraze postižení dalších (extrarenálních) orgánů - systémů (11 velkých kritérií) jako např. kloubů, kůže, CNS, změny v KO a laboratorní imunologické diagnostice: ds-DNA, ANA, klasická cesta aktivace komplementu s trvalým snížením C3 a C4 složky při neléčeném SLE.

Renální biopsie je indikovaná. Histologický náleze a imunofluorescenční náleze (pozitivita všech Ig, komplementu a fibrinogenu) umožňuje zařazení typu glomerulonefritidy podle závažnosti (stupeň I–V). Nepříznivým nálezem je plně rozvinutá extrarenální symptomatologie SLE se současným nálezem extrakapilární proliferace (RPGN).

Léčba se odvíjí od stupně závažnosti postižení – steroidy, cyklofosfamid, event. další imunosupresiva (mykofenolát mofetil, CyA), u rezistentních forem rituximab. U RPGN se zásadně neliší od léčby ostatních RPG. Prognóza pacientů s nefropatií při SLE je závažná a většinou vyžaduje celoživotní léčbu.

8.4.1.6 Fokální a segmentální glomeruloskleróza (FSGS)

Je to glomerulopatie charakterizovaná fokálním a segmentálním postižením glomerulů s postupně progredující sklerózou. Dělíme ji na primární a sekundární (při infekcích – HIV, toxinech – heroin, pamidronát, při hyperfiltraci – diabetes, obezita, ztráta nefronů i familiární formy).

Etiopatogeneze není zcela objasněna, nejde o klasickou glomerulonefritidu.

Klinický průběh FSGS: většinou se projevuje jako kortikorezistentní nefrotický syndrom. Na počátku choroby nemusí být míra proteinurie velká, ale v dalším průběhu většinou progreduje.

Renální biopsie je indikovaná – je nezbytná ke stanovení diagnózy. Průkaz mutace NPHS2 genu, který kóduje protein podocin, je zásadní pro eventuální léčbu, prognózu.

Léčba: při prokázané mutaci podocinového genu léčíme pouze symptomaticky. Pokud je genetické vyšetření negativní, pak při klinickém obraze nefrotického syndromu se zahajuje léčba steroidy. Při kortikorezistenci se používají imunosupresiva (např. cyklofosfamid, cyklosporin A), event. plazmaferézy.

Prognóza: je nejistá, u většiny pacientů morfologické změny progredují, glomerulární filtrace je po 10 letech od první manifestace FSGS u více než poloviny pacientů ve stadiu CKD V. Pacienti se zařazují do dialyzačně transplantačního programu. Problémem je častá rekurence v transplantované ledvině u FSGS bez prokázané genetické mutace, zejména u pacientů s rychlou progresí (selhání do 3 let od manifestace onemocnění).

8.4.1.7 Dědičné glomerulopatie

- **Benigní familiární hematurie** (BFH, nemoc tenkých membrán, také thin membrane disease).

Definice: familiární izolovaná hematurie, prakticky vždy mikroskopická, s normálními renálními funkcemi s dobrou prognózou.

Etiopatogeneze je dána dědičným defektem syntézy kolagenu glomerulární bazální membrány podobně jako u Alportova syndromu, ale typ defektu nevede ke snížení glomerulární filtrace a morfologické změny neprogredují.

Klinický průběh, diagnostika: klasickým nálezem je perzistující nebo intermitentní asymptomatická mikroskopická glomerulární hematurie, makroskopická hematurie se vzácně může objevit při námaze nebo interkurentním infektu. Hematurie není provázena proteinurií a renální funkce jsou zcela v mezích normy. V rodinné anamnéze se

nevyskytuje žádný případ chronického selhání ledvin. Jedinci s touto diagnózou jsou často podrobováni řadě invazivních vyšetření ve snaze vysvětlit glomerulární hematurii. V rámci diferenciální diagnózy izolované hematurie je vždy třeba myslet i na BFH a rutinně vyšetřovat moč rodičů/sourozenců/prarodičů, dědičnost je dominantní. Renální biopsie není při pozitivní rodinné anamnéze u rodičů/prarodičů s normálními renálními funkcemi indikována. Histologicky je typickým nálezem tenkých bazálních glomerulárních membrán v ELMI.

Léčba: žádná, normální životospráva.

Průběh, prognóza: onemocnění má dobrou prognózu, ale vzhledem k tomu, že genetický defekt GBM má blízko k patogenezi Alportova syndromu, doporučuje se u BFH kontrolovat alespoň nálezy v moči.

• Alportův syndrom (AS) – hereditární nefritida

Definice: dědičná nefropatie charakterizovaná progredující glomerulopatií s per-cepční poruchou sluchu a častým postižením očí (katarakta, keratokonus, sférofakie), která končí často chronickým selháním ledvin již v dětském, resp. dorostovém věku.

Etiopatogeneze: dědičnost je většinou X- vázaná (asi 85 %), onemocnění se projevuje závažněji u mužského pohlaví. U X- vázané formy byl mapován genetický defekt v oblasti Xq21.2–22.1. Způsobuje poruchu tvorby alfa-5 řetězce kolagenu 4. typu (COL4A5). Existují ale i formy autozomálně recesivní a zcela vzácně je popisována i dominantní dědičnost.

Klinicky se onemocnění AS projevuje mimo mikroskopické, event. i makroskopické hematurie i větší či menší proteinurií, která se objevuje později. Snížení GFR předchází většinou pokles koncentrační schopnosti. Poměrně časně se objevuje porucha sluchu v oblasti vysokých tónů, která může vést až k úplné hluchotě. Při podezření na Alportův syndrom je vedle audiogramu indikováno i podrobné oftalmologické vyšetření (retinitis pigmentosa a léze makuly). Diagnózu potvrdí renální biopsie s typickou lamelací GBM, při manifestaci v raném věku. Ve vzorku ledvinné tkáně lze rovněž prokázat defekt kolagenu COL4A5, stejně jako v bioptickém vzorku kůže. Většina typů nemoci je dnes přístupná molekulárně genetickému vyšetření, které se provádí i v České republice.

Průběh klasického AS je nepříznivý, řada pacientů již v adolescenci dospívá do stadia terminálního selhání ledvin s následnou náhradní eliminační léčbou a transplantací ledviny.

Diagnostika: o onemocnění uvažujeme v případech familiárního výskytu nefropatií spojených s významnou poruchou renálních funkcí nebo v případech, kdy někdo z rodiny byl léčen dialýzou nebo transplantací ledviny. Podezření podporuje porucha sluchu, event. patologie při očním vyšetření. Diagnostika je postavena na nálezů při renální biopsii a molekulárně genetickém vyšetření. Doplňujícím vyšetřením může

být i biopsie kožní, ve vazivu se mohou prokázat patologické řetězce kolagenu stejné jako v ledvinách.

Léčba: specifická terapie není známá. Indikováno je podávání ACE-inhibitorů.

Prognóza: progrese do chronického selhání ledvin, které se může objevit už ve věku, kdy o pacienta pečuje pediatr. Progrese nefropatie je rychlejší u mužů, selhání ledvin se ale může vyskytnout i u ženského pohlaví.

9 Typický a atypický hemolyticko-uremický syndrom (D+, resp. D- HUS)

(Květa Bláhová, Michal Malina)

9.1 Definice

Hemolyticko-uremický syndrom je charakterizován hemolytickou anémií, trombocytopenií a poruchou funkce ledvin. Naprostá většina HUS se objevuje v souvislosti se střevní infekcí *Escherichia coli* O157:H7, ale i jinými kmeny produkujícími Shiga-like toxin (stx-HUS). Mezi atypické HUS se někdy zařazuje i HUS vzniklý na podkladě masivní infekce pneumokoky, které produkují neuraminidázu (neuraminidázový HUS). Pouze asi 10 % případů HUS není spojeno s uvedeným infekčním agens a označují se jako **atypický HUS ve zkratce D- HUS (D minus HUS)**. Většina atypických případů HUS je podmíněna geneticky, jsou ale i formy, jejichž etiologie je zatím nejasná – idiopatické formy.

9.2 Etiologie

Etiologicky se jedná u geneticky podmíněných případů o autoimunitní onemocnění způsobené poruchou regulace komplementu. Díky metodám molekulární genetiky bylo identifikováno několik genů, jejichž mutace jsou zodpovědné za dědičné formy atypického HUS. Prvním genem asociovaným s HUS byl gen pro regulátor komplementu faktor H. Nedostatek či porucha funkce tohoto regulačního faktoru vede k nekontrolované aktivaci alternativní cesty komplementu, jež začne poškozovat endotel, což vede ke vzniku mikrotrombů v klíčcích glomerulu a dalších kapilárách a tím k rozvoji mikroangiopatie s příznaky HUS. Podobné příznaky může vyvolat i tvorba autoprotilátek proti faktoru H, které omezí jeho funkčnost. V rychlém sledu následovaly objevy dalších genů spojených s rozvojem HUS. V současné době je známo již šest genů. (geny pro faktor H, faktor I, faktor B, MCP/CD46, C3 a thrombomodulin). Jednotlivé genetické formy se od sebe značně liší

svým průběhem. Mutace v některých genech způsobují velmi závažné formy HUS s velmi špatnou prognózou a časnou manifestací, jiné mutace, např. v genu MCP, mají lepší výhled s minimem relapsů po transplantaci ledviny).

9.3 Incidence

D- HUS představuje asi 10 % případů všech forem HUS (všechny formy s výskytem asi 2–3/100.000). D- HUS postihuje především děti nízkých věkových skupin, ale může se vzácně vyskytnout i u adolescentů a dospělých.

9.4 Klinický obraz

Těto formě nepředchází prodromální stadium průjmového onemocnění, a toto tedy nesouvisí s infekcí kmeny E. coli produkujícími shiga-like toxin. Z klinického průběhu nelze bohužel určit, o jakou formu D- HUS se jedná. Znalost genetického pozadí onemocnění a vyšetření protilátek proti faktoru H je tedy nezbytné pro přesné určení příčiny, správné zacílení terapie a odhad prognózy onemocnění. Molekulárně genetické vyšetření má zásadní význam i u pacientů, kteří jsou již dialyzováni, a plánuje se zařazení do transplantčního programu, neboť různé formy D- HUS mají různě vysoké riziko rekurence v transplantované ledvině (10–90 %).

9.5 Průběh, prognóza

Atypický HUS má výrazně těžší průběh a jeho dlouhodobá prognóza je významně horší. Až u 90 % dětí první ataka D- HUS vede k reziduálnímu poškození ledvin a až u 50 % progreduje onemocnění do obrazu chronické renální insuficience a terminálního selhání ledvin. Navíc až 25 % případů atypického D- HUS končí fatálně již při první atace. Dlouhodobá prognóza je u D- HUS ve srovnání s D+ formou významně horší. Až u 90 % dětí první ataka D- HUS vede k reziduálnímu poškození ledvin a až u 50 % progreduje onemocnění do obrazu chronické renální insuficience a terminálního selhání ledvin. Navíc až 25 % případů atypického D- HUS končí fatálně již při první atace. Náhradní léčba dialýzou u selhání ledvin by u dětí měla vést k zařazení do transplantčního programu, problémem je velmi vysoké riziko rekurence nefropatie v transplantovaném štěpu.

9.6 Možnosti léčby

Dlouhá léta se ví o příznivém efektu plazmaferézy s doplněním čerstvé plazmy. Plazmaferéza je doporučováno zahájit v akutní fázi co nejdříve od začátku onemocnění, ideální je pokračovat v opakovaných plazmaferézách s cílem dosáhnout klinické i laboratorní remise. Plazmaferéza je ovšem i přes svou nespornou účinnost extrémně zatěžující.

Nové možnosti léčby: dnes jsou k dispozici látky, které cíleně míří na hyperaktivovaný komplement. Velkým úspěchem byl objev **monoklonální protilátky eculizumab**. Ta

blokuje komplement na úrovni faktoru C5 a netlumí odstraňování imunokomplexů ani opsonisaci, ale pouze lytickou schopnost komplementu. První výsledky z kontrolovaných studií u dospělých i dětí jsou velmi přesvědčivé (preparát Soliris). Lék je ovšem mimořádně drahý a náklady by byly enormní, bylo by nutné podávat jej celoživotně.

10 Nefrotický syndrom (NS) u dětí a dorostu

(Karel Vondrák)

10.1 Definice

Významná proteinurie (více než 1 g bílkoviny/1m²/24 hodin) a hypoalbuminémie (pod 25 g/litr). Otoky ani hyperlipidémie nejsou základním atributem NS, mohou se objevit později, zejména pokud není pacient léčen, nebo léčba není úspěšná. NS je soubor symptomů u různých glomerulopatií. Je charakterizován významnou morfologickou nebo funkční poruchou glomerulární bazální membrány (GBM), jejímž následkem jsou vysoké ztráty bílkoviny močí.

Nejčastější formou NS u dětí je NS na podkladě minimálních změn glomerulů (minimal change disease – MCD) s incidencí 3–4 děti/100 000 dětské populace. Ostatní formy NS jsou v dětském věku méně časté. Zhruba 5–20 % případů NS se objevuje na podkladě monogenně dědičné nefropatie.

10.2 Etiopatogeneze

Základní poruchou při NS je zvýšená propustnost bazální glomerulární membrány pro bílkovinu, která se ztrácí močí. Výsledkem je snížení hladiny celkové bílkoviny v séru, především albuminu. Edémy mají hypoproteinemický charakter s dalšími průvodními komplikacemi v závislosti na náplni krevního řečiště. Pokud není intravaskulární objem významně snížen při NS na podkladě minimálních změn GBM, je glomerulární filtrace (GF) většinou zvýšena, zvýšený je efektivní filtrační tlak v glomerulu a výsledkem je hyperfiltrace. Pokud významné ztráty bílkoviny vedou k úniku tekutiny extravaskulárně a tím ke kontrakci intravaskulárního řečiště, GF se upravuje k normálním hodnotám a může předznamenávat nepříznivý průběh s rozvojem prerenálního selhání ledvin bez ohledu na základní diagnózu, která vedla k rozvoji NS.

10.3 Klinický průběh

Nejčastější forma NS – MCD se manifestuje většinou v batolecím věku, méně často dříve (většinou prognosticky závažnější formy NS), event. později v raném školním věku. V počátečním stadiu jsou většinou vyjádřeny otoky, které vznikají na podkladě různé míry

oligurie, která ale není většinou pozorována. Otoky jsou hypoproteinemické, zejména v oblasti očních víček a genitálu, kde je přítomno řídké podkožní vazivo. Tato predilekce otoků často vede k mylné diagnóze alergie nebo konjunktivitidy. Později se retence tekutiny projevjí edémy na dolních končetinách, trupu i horních končetinách. V pokročilém stadiu se může objevit ascites, ev. hydrothorax, perikardiální výpotek, což doprovází významný (často překvapivý) hmotnostní přírůstek. Nemocní stále méně močí a rodiče často pozorují nápadné pění moči s vysokým obsahem bílkoviny. Při hyperhydrataci může být přítomna i hypertenze, která ale do obrazu nefrotického syndromu na podkladě minimálních změn nepatří. Rozsah poruchy renálních funkcí závisí vedle možné kontrakce intravaskulárního objemu i na diagnóze, která vedla k NS. Klinický obraz u jiných forem NS než u MCD odpovídá základní diagnóze.

10.4 Diagnostika

K diagnóze NS vede vyšetření moči s průkazem významné proteinurie a snížení sérového albuminu. U NS na podkladě minimálních změn s funkčními změnami GBM (elektroneutralita až elektropozitivita) je typ proteinurie glomerulární selektivní (do 70 000 D), ztrácí se zejména albumin. U jiných forem NS s morfoloogickým postižením GBM se v moči objevují vedle albuminu i globuliny (tzv. neselektivní glomerulární proteinurie). Vyšetření selektivity proteinurie je jedním ze základních diferenciatně diagnostických postupů. Přítomnost mikroskopické hematurie nevylučuje diagnózu NS na podkladě minimálních změn. Na rozdíl od glomerulonefritidy však není typická. V důsledku ztrát bílkoviny močí klesá v séru hladina bílkoviny, zejména albuminu. V elektroforéze je zvýšená hladina alfa2 globulinů, koncentrace gamaglobulinů je závislá na typu NS. K typickým, ne však nezbytným nálezům u NS patří hyperlipoproteinémie (hypercholesterolémie, hypertricylglycerolémie). U NS s vysokými ztrátami bílkoviny mohou být hemokoagulační poruchy ve smyslu hyperkoagulačního stavu (ztráta antitrombinu III močí, ale i vzestup některých prokoagulačních faktorů), který může vzácně vyústit až v periferní trombózy, plicní embolii i trombózy mozkových splavů. V laboratorních nálezech je dále typická vysoká FW, snížená je hladina imunoglobulinů. Sonografické vyšetření ukazuje zvětšení obou ledvin se zvýšenou echogenitou parenchymu a event. i volnou tekutinou v dutině břišní nebo hrudníku.

10.5 Biopsie ledvin

Běžně se při první atace NS ve věku typickém pro MCD neprovádí. V optické mikroskopii je normální nález, stejně tak při imunofluorescenčním vyšetření bioptického vzorku (proto MCD) a pouze v elektronové mikroskopii se prokazuje splnutí pedicel podocytů.

10.6 Léčba

Existují různá mezinárodní doporučení, jak postupovat při léčbě **iniciální** ataky NS u dětí. Tato standardizovaná doporučení se týkají především pacientů, kde se předpokládá

primární nefrotický syndrom a iniciační léčba je zahajována vysokými dávkami kortikoidů (prednison). V Evropě a tedy i v ČR je nejčastěji používané schéma německé pracovní skupiny pro dětskou nefrologii (APN):

1. iniciační dávka 60 mg/m²/24 hod. rozdělená do 3 dílčích dávek po dobu 6 týdnů, bez ohledu na to, kdy vymizí proteinurie.

2. alternativní medikace – pokračuje se od 7. týdne v dávce 40 mg/m²/48 hod. (obden) po dobu dalších 6 týdnů. Léčba kortikoidy je pak náhle ukončena vysazením prednisonu. Celková doba podávání prednisonu je při iniciační atace NS podle tohoto schématu 12 týdnů.

Podle odezvy na léčbu kortikoidy rozdělujeme NS na kortikosenzitivní, kortikodependentní a kortikorezistentní. Oligurii a edémy ovlivňujeme diuretiky – furosemid 2–10 mg/kg/den. Pozor na možnost intravaskulární hypovolémie při kontrakci intravaskulárního prostoru, kde by další kontrakce zvýšením ztrát diurézou vedla k hypoperfuzi ledvin a s nebezpečím prerenálního selhání (EF_{Na^+} je nižší než 1 %). V takovém případě je nutno před podáním diuretika obnovit intravaskulární objem koloidy, volumexpandéry. Albumin se doporučuje ve formě 20% i.v. infuze cca 1 g/kg v případech, kdy je evidentně sníženo množství cirkulující intravaskulární tekutiny. Poměr vylučovaného kalia, resp. natria v moči $U_K/(U_K + U_{Na}) > 0,6$ svědčí pro intravaskulární hypovolémii. Edematózní stav s kontrakcí intravaskulárního prostoru je provázen sekundárním hyperaldosteronismem (poměr Na : K v moči se vyrovnává až obrací), furosemid je často bez efektu a je nutno podat antagonistu aldosteronu – spironolakton.

Antiproteinurický efekt ACE-inhibitorů: u nejčastější formy NS s minimálními změnami je často významně zvýšena glomerulární filtrace a tím se zvyšuje i odpad bílkoviny do moči. Dilatace vas afferens, ke které ACE-inhibitory vedou, rezultuje k poklesu intraglomerulárního tlaku, tím se sníží filtrace a odpad bílkoviny.

Kortikodependentní NS je indikovaný k renální biopsii a následně se doporučuje perorální kúra cyklofosfamidem v dávce 2 mg/kg/den, kumulativní dávka by neměla přesáhnout 200 mg/kg, tedy 3 měsíce. Navození remise po kúře cyklofosfamidem umožní vysadit steroidy. Indikací k léčbě cyklofosfamidem mohou být i výrazné toxické účinky kortikoterapie při významných klinických známkách hyperkorticismu. Individuální přístup k léčbě kortikoidy u NS je indikován především u dětí, kde se u častých relapsů objevuje významné snížení růstové rychlosti, hypertenze, steroidní diabetes mellitus, katarakta atp., ale i z kosmetických důvodů i při významné tvorbě kožních strií.

Léčbu NS je třeba modifikovat v případech, kdy se jedná o sekundární NS, např. při RPGN, lupusovou nefritidu, ANCA vaskulitidy atp. V těchto případech se zahajuje léčba rovněž steroidy, ale ve formě bolusových dávek metylprednisolonu i.v. v kombinaci s cytotatiky (cyklofosfamid), event. některými imunosupresivy (CyA, MMF), monoklonální protilátkou (rituximab). U sekundárních NS existuje řada schémat a algoritmů léčby.

10.7 Průběh

Relapsy patří do obrazu NS a jsou běžné i u NS na podkladě MCD. Léčba relapsu začíná stejně jako léčba iniciální ataky – 60 mg/m²/24 hod. rozdělená do 3 dílčích dávek do doby vymizení proteinurie + 3dny negativní bílkovina v moči. Po těchto 3 dnech pokračuje 6týdenní kúra alternativního podávání prednisonu stejně jako u iniciální ataky. Podle četnosti relapsů dělíme pacienty s NS na pacienty se sporadickými a častými relapsy. Frekvence sporadických relapsů je maximálně 2 za 6 měsíců, nebo maximálně 4 za 1 rok. Časté relapsy a kortikorezistence jsou indikací k renální biopsii. Primární rezistence na kortikoidy není u NS na podkladě minimálních změn častá, ale nevylučuje tyto histologické změny. Alternativou léčby častých relapsů je léčba cyklofosfamidem (2–2,5 mg/kg/24 hod.) nebo cyklosporinem A (5 mg/kg/24 hod.). Nověji se používají i jiná imunosupresiva, jako např. mykofenolát mofetil nebo rituximab (monoklonální protilátka proti B-lymfocytům). Tato léčba by měla být indikována pouze pediatrickým nefrologickým centrem. Až u 1/3 dětí s nefrotickým syndromem se objevuje během prvních několika týdnů významný přírůstek na váze, zvyšuje se BMI jako komplikace léčby kortikoidy. Stejný podíl pacientů má také hypertenzi.

10.8 Prognóza

NS na podkladě minimálních změn má většinou velmi dobrou prognózu. Při biopsii indikované pro časté relapsy nebo kortikorezistenci je možno často pozorovat nárůst IgM nefropatie (IgM pozitivita při imunofluorescenčním vyšetření histologického vzorku led-

Tab. 1: Příčiny nefrotického syndromu

vrozené formy NS	kongenitální NS finského (francouzského) typu, některé prenatální infekce
primární NS	NS na podkladě minimálních změn, fokálně segmentální glomeruloskleróza (FSGS)
sekundární NS při glomerulonefritidě	rychle progredující GN (RPGN), membranózní GN, membranoproliferativní GN, difuzní mezangiální skleróza, ANCA vaskulitidy, IgA- nefropatie, hemolyticko-uremický syndrom
systémová onemocnění provázená NS	lupus erythematodes disseminatus, Henoch-Schoenleinova purpura, amyloidóza
infekce komplikované NS	toxoplazmóza, CMV, lues (sekundární i vrozené), EBV, malárie
nádorová onemocnění s NS	Denys-Drash syndrom, non hodgkinské lymfomy
léky a toxiny vyvolané NS	RTG kontrastní látky, nesteroidní antirevmatika, zlato, D-penicilamin, včelí/vosí/mravenčí jed
vzácné formy NS	Alportův syndrom, nail-patella syndrom, Goodpastureův syndrom (anti-GBM GN)

vinné tkáně) nebo fokálně segmentální glomerulosklerózy (FSGS), které mají daleko horší prognózu než MCD, zejména se to týká FSGS. FSGS často progreduje do terminálního stadia renálního selhání již v dětském věku. Rodiče dítěte s NS musejí být poučeni o možnosti relapsů, vyskytují se ve více než polovině případů i při doporučené léčbě.

10.9 Jiné formy NS než minimální změny glomerulů

10.9.1 Nefrotický syndrom na podkladě fokálně segmentární glomerulosklerózy (FSGS): (viz kapitola glomerulonefritidy)

Charakteristická je zde primární rezistence vůči kortikoidům, která je indikací k provedení renální biopsie. Histologický nález FSGS bohužel znamená pro 50 % pacientů progresi do terminálního selhání ledvin za 10 let vyžadovat eliminační léčbu a transplantaci ledviny, včetně rizika rekurence FSGS ve štěpu. Existuje řada doporučení, jak zastavit progresi FSGS, kombinují se vysoké dávky steroidů, cytostatika či imunosupresiva, zkoušejí se i opakované plasmferézy, efekty jsou většinou jen částečné a dočasné. Přesto by měl být pokus o zastavení progresu vždy proveden. Zásadní pro diagnostiku, prognózu, léčbu onemocnění a pravděpodobnost rekurence v transplantované ledvině má genetické vyšetření.

10.9.2 Kongenitální a infantilní nefrotický syndrom

Kongenitální nefrotický syndrom se manifestuje nejčastěji v prvních 3 měsících života – typicky sem patří nefrotický syndrom finského typu (mutace v NPHS1 genu pro adhezivní molekulu nefrinu). Infantilní nefrotický syndrom se nejčastěji manifestuje v průběhu celého prvního roku, častěji po 3. měsíci a je spojen nejčastěji s mutací v NPHS2 genu pro podocin. Tyto mutace jsou zodpovědné za 95 % případů kongenitálního a infantilního NS. Patří sem ale i NS při intrauterinní infekci toxoplazmózou, lues či při cytomegalovirové chorobě, v novorozeneckém věku se může NS manifestovat i při trombóze renálních žil. Tyto typy jsou velmi vzácné. NS se manifestuje časně po narození, je kortikorezistentní s extrémními ztrátami bílkoviny v moči. U finského typu ztráty imunoglobulinů vedou k fatálním bakteriálním infekcím dříve, než se objeví renální insuficience. Rozhodujícím pro stanovení diagnózy a prognózy je časně genetické vyšetření. Jediným způsobem, jak zabránit extrémním ztrátám bílkoviny močí, je léčba ACE-inhibitory, indometacinem. Při neúspěchu této terapie se provádí nefrektomie buď jednostranná, nebo i oboustranná. V případě oboustranné nefrektomie je nutno ihned zahájit léčbu náhradou funkce ledvin s následnou transplantací.

10.9.3 Nefrotický syndrom při chronických glomerulonefritidách (GN)

Je nejčastější při membranózní (primární nebo sekundární při hepatitidě B s pozitivitou HBsAg většinou s dobrou prognózou) či membranoproliferativní GN, difúzní mezangiózní proliferativní GN.

10.9.4 Nefrotický syndrom jakou součástí systémových onemocnění

Patří sem např. komplikované průběhy Schoenlein-Henochovy purpury, lupus erythematoses disseminatus (LED), ANCA vaskulitidy (Wegenerova granulomatóza, polyangiitis microscopica), polyarteriitis nodosa, amyloidóza, difúzní mezangiální skleróza a Denys-Drash syndrom (mutace ve WT1 genu – Wilms tumor suppressor gene).

10.9.5 Nefrotický syndrom na podkladě toxického efektu

Vzácně se může objevit po aplikaci RTG-kontrastní látky, penicilaminu, nesteroidních antirevmaticích, terapii zlatem, ale i po včelím bodnutí a poštípání mravenci. Tyto typy mají tendenci ke spontánní remisi po eliminaci noxy.

Léčba sekundárních NS se v zásadě neliší od léčby primárního NS. Terapie se podle diagnózy zahajuje vysokými dávkami kortikoidů, event. ve formě i.v. bolusů. Při kortikorezistenci se používá kombinace steroidů s imunosupresivy (cyklofosamid, cyklosporin A, mykofenolát mofetil), ale i plasmaferézy (imunoabsorpce). Významná jsou rizika vedlejších účinků léčby – u kortikoidů hypertenze, strie, steroidní diabetes, riziko infekce, porucha růstu, ale i deprese, glaukom, katarakta, hirsutismus atd. U cyklofosmidu riziko leukopenie, hemoragické cystitidy (nepodáváme večer) a jaterní léze. U kortikorezistentních NS je indikováno molekulárně genetické vyšetření (mutace NPHS2 genu pro podocin, NPHS1 genu pro nefrin nebo WT1 genu – mutace spojená se vznikem Wilmsova tumoru). Průkaz mutací v těchto genech je kontraindikací podávání kortikoidů i jiné imunosupresivní léčby pro primární rezistenci vůči této terapii.

11 Akutní poškození a selhání ledvin u dětí (ASL)

(Jiří Dušek)

11.1 Nomenklatura

Dřívější název akutní selhání ledvin se v posledních letech změnil a používá se termínu **akutní poškození ledvin**. Patří sem i časná stadia poškození funkce ledvin zejména u dospělých pacientů. Vlastní selhání ledvin je až třetím stupněm zaváděné klasifikace **RIFLE** (Risk, Injury, Failure, Loss, End) (tab. 2).

11.2 Definice

Významný pokles glomerulární filtrace (GFR) v průběhu hodin až dní, doprovázený retencí odpadních produktů (urea, kreatinin, voda, K⁺, P⁺). ASL je obvykle oligurické, non-oligurické je méně časté. Oligurie je výdej moči nižší než: u kojenců 1 ml/kg/h, u dětí 0,5 ml/kg/h (400 ml/m²/24 h BSA) a u dospělých 400 ml/24 h.

Tab. 2: RIFLE klasifikace

	Sérový Cr (nebo)	GFR (nebo)	Diuréza (nebo)
Risk (R) (Riziko)	1,5x ↑	↓ o 25 %	< 0,5 ml/kg/h po 6 h
Injury (I) (Poranění)	2x ↑	↓ o 50 %	< 0,5 ml/kg/h po 12 h
Failure (F) (Selhání)	3x ↑	↓ o 75 %	< 0,5 ml/kg/h po 24 h nebo anurie po 12 h
Loss (L) (Ztráta funkce)	Přetrvávající ASL, kompletní Ztráta funkce ledvin 4 > týdny		
End stage (E) (Konečná fáze)	Ztráta funkce ledvin > 3 měsíce		

11.3 Epidemiologie

V neonatologických centrech se incidence poruch renálních funkcí pohybuje okolo 10 %, charakteristický je rychlý pokles glomerulární filtrace a diuréza menší než 1ml/kg/hod. trvající alespoň 24 hod., hladina plazmatického kreatininu > 80 µmol/l nebo > hodnoty u matky nebo zůstávající takto 72 hod., plazmatická urea >10 mmol/l a tendence k hyperkalemii. V dětském věku se ASL vyskytuje asi u 10–15 dětí/1 milión dětské populace ve věku 0–15 let. ASL se manifestuje také v rámci multiorgánového selhání u dětí léčených na jednotkách intenzivní péče, kdy může významně ovlivnit konečnou prognózu pacienta.

11.4 Etiopatogeneze

Převládající příčiny ASL u dětí se liší od dospělých pacientů. Je to dáno především jinou fyziologií tělesných tekutin, zvláště u kojenců a batolat, kde akutní ztráty tekutin představují vyšší riziko než v dospělosti.

1. Prerenální ASL
2. Intrarenální ASL
3. Postrenální ASL

Prerenální ASL. Hlavní roli hraje pokles krevního tlaku na glomerulární kapiláře následkem poklesu systémového tlaku. Zpočátku je zachována normální tubulární a glomerulární funkce, při pokračující poruše dojde k poškození ledviny. GFR je snížena následkem snížené renální perfuze (dehydratace při zvracení, průjem, krvácení, sepsích, hypoalbuminémie – nefrotický syndrom, popáleninový šok, srdeční selhání – dlouhotrvající operace či operace na mimotělním oběhu), vazokonstrikce způsobená blokadou prostaglandinů (NSAIDS).

Intrarenální ASL je způsobené poškozením cév, glomerulů nebo tubulárních buněk. Jednou z nejčastějších příčin intrarenálního ASL je hemolyticko-uremický syndrom, který postihuje kapiláry ledvin. Další onemocnění ledvin z této skupiny vedoucí k ASL je trombóza renální artérie či žíly, vaskulitidy a další. ASL na podkladě glomerulonefritid (např. akutní postinfekční GN, IgA nefropatie, SLE, GN při anafylaktoidní purpuře) je u dětí poměrně vzácné, ale setkáváme se i s rychle progredujícími glomerulonefritidami, u kterých se závažná porucha funkce ledvin většinou rozvíjí v průběhu hodin až dnů. Tubulointersticiální nefritidy: nejčastěji na podkladě virové infekce (např. Hanta viry). ASL se může vyvinout i v případech významné hemoglobinurie při těžké hemolýze a myoglobinurii při rhabdomyolýze, po léčbě ampicilin, rifampicin, sulfonamidy, allopurinol, při akutní leukémii, lymfomu a v rámci systémového onemocnění u lupusu a při tubulointersticiální nefritidě s uveitidou. Exogenní otravy: otrava etylénglykolem (Fridex) nebo otrava amanitou phalloides, kde sice v popředí stojí hepatopatie, ale ASL může situaci významně komplikovat.

Iatrogenní ASL na podkladě agresivní léčby malignit a při transplantaci kostní dřevě (cisplatina, vysoké dávky cyklofosfamid, ifosfamid). Urátová nefropatie (tumor lysis

syndrom), kdy náhlý rozpad jaderných buněk způsobí hyperurikémii, často s hladinami i vyššími než 1000 $\mu\text{mol/l}$.

Postrenální typ ASL: v dětském věku je vzácný. Obstrukci mohou způsobit krevní koagula nebo kandidové bezoáry v obou ledvinných pánečkách (při antibiotické polypragmazií), ureterokéla, neurogení močový měchýř. Vzácnou příčinou je oboustranná blokáda ureterů při urolitiáze. Chlopečí zadní uretry u chlapců může vést k závažné poruše ledvinných funkcí již u novorozence a může způsobit akutní stav brzy po narození, který je nutno řešit včasnou derivací moči, vědomou cystostomií.

Metabolické změny u ASL: porucha přítoku krve nepoškozuje glomeruly zdaleka tak jako nedostatek kyslíku a živin na úrovni tubulů. Hypoxie a nedostatek energetického substrátu vedou zprvu k poruše tubulárních funkcí, rozvoji až nekrózy epitelu kanálků, dojde k metabolické acidóze, klesá hladina sérového kalcia a hladina fosforu je zvýšena. Hladina hemoglobinu je závislá na základní diagnóze, většinou je snížena na podkladě nařazení při retenci tekutin.

11.5 Klinický průběh, diagnostika:

Klinický obraz je dán základní diagnózou, na jejímž podkladě se ASL vyvinulo. Prognóza ASL záleží na včasné diagnostice, ale hlavně na rychlém odstranění vyvolávající příčiny.

Tab. 3: Diferenciální diagnostika prerenálního a renálního ASL

	Prerenální	Renální
U/osmol	> 500 mmol/kg	< 350
U/měrná hmotnost	> 1020	< 1010
U Na (mmol/l)	< 20	> 40
exkreční frakce – Na	< 1 %	> 1 %
exkreční frakce – urea	≤ 35 %	> 35 %

Oligurie či anurie má za následek retenci tekutin a edémy se vzestupem tělesné hmotnosti, hypertenzí, edémem plic a mozku. Laboratorní obraz je charakterizován rychle se rozvíjející poruchou glomerulární filtrace provázenou vzestupem urey, kreatininu a kyseliny močové. Typický je nález hyponatrémie, hyperkalcémie a hypokalcémie, metabolická acidóza. Při sonografickém vyšetře-

ní jsou obě ledviny zvětšeny. V některých případech je obtížné rozhodnout, zda se jedná o prerenální nebo renální selhání. Pro správné rozhodování může být užitečná tab. 3.

11.6 Léčba

Dítě s podezřením na ASL patří na nefrologickou jednotku intenzivní péče. Stanovení hodinové diurézy je nezbytné. U prerenálního ASL je prvním opatřením náhrada objemu cirkulující tekutiny podáním infuze fyziologického roztoku, event. 20% roztoku albuminu. Při oligurii se podávají diuretika (furosemid v dávkách i vyšších než 10 mg/kg/den). Je nezbytné pečlivě **bilancovat příjem a výdej tekutin**, počítat s insenzibilní perspirací (12–15 ml/kg/24 hod., při vzestupu teploty o 1 °C se perspirace zvyšuje asi o 10 %). Důležitá

Tab. 4: Léčba hyperkalémie – konzervativní

Léky/Eliminace	Dávkování	Nástup účinku a délka trvání
beta-2 mimetika (např. inhalace salbutamolu nebo inj. terbutalinu)	salbutamol inhal. opak., terbutalin i.m. iv.	efekt během 15 minut, trvání několik hodin
kalcium gluconicum 10%	0,5–1,0 ml/kg i.v.	ihned, možno opakovat
natrium hydrogencarbonicum (bikarbonát sodný 4,2%)	1–2 mmol/kg i.v. event. opakovaně	asi 90 minut
furosemid	5–10 mg/kg/24 hod.	efekt závisí na zachované diuréze, není okamžitý
iontoměnič (např. Calcium-resonium)	podávat jen jako prevenci 1 g/kg hmotnosti	efekt po mnoha hodinách, při významné hyperkalémii není lékem volby

je **základní kalorická** dodávka potravinami nebo i.v. cestou (nízký obsah vody a kalia). Při hypertenzi záleží na etiologii hypertenze, v případě hyperhydratace podáváme diuretika, jinak blokátory kalciového kanálu (např. nifedipin) a další. Alkalinizaci provádíme jen při výrazné acidóze. Hyperkalémie je život ohrožující komplikací. Hodnoty sérového kalia okolo 7 mmol/l mohou být spojeny již se závažnými poruchami srdeční činnosti. Tato hladina je indikací k eliminační léčbě (hemodialýza, peritoneální dialýza). Hyperkalémii můžeme ovlivnit také medikamentózně. V akutní situaci se doporučuje aplikace beta2 mimetik, která ovlivňují transport kalia z extracelulární tekutiny zpět do buněk. Podání salbutamolu, fenoterolu nebo terbutalinu v běžných dávkách významně snižuje hladinu sérového draslíku.

Pokles je rychlý a trvá několik hodin. Podání beta mimetik je stejně účinné při podání parenterálním i po inhalaci (sprej). Při hyperkalémii se dnes v pediatrii považuje podání beta2 mimetik za metodu volby. Toxický vliv kalia na myokard snižuje 10% calcium gluconicum v dávce 0,5 ml/kg hmotnosti i.v., úprava hyponatrémie a acidózy je také žádoucí (hyponatrémie i acidóza zvyšují toxický efekt kalia na myokard).

Podání glukózy s inzulinem vede také ke vstupu K do buněk – 0,5 g/kg glukózy s 0,1 U/kg rychle působícího inzulinu např. Humulin (1 U inzulinu/5 g glukózy), doba podání přes 30 minut. Začátek působení 15–60 min, trvá 4–6 hod

Indikace k aktivní eliminační léčbě

K⁺ vyšší než 7 mmol/l

Na⁺ < 120 mmol/l

Na⁺ > 160 mmol/l

Urikémie > 700 μmol/l

Acidóza s pH < 7,2

Významná hyperhydratace – edém plic a mozku
Dialyzovatelné toxiny

11.7 Prognóza ASL

Průběh je ovlivněn základní nemocí. Pokud ledvinový parenchym nepodlehne nekróze, činnost ledvin se obnoví u většiny dětí s ASL. U anurických nebo výrazně oligurických pacientů se opět objeví diuréza, i kompletní anurie trvající např. 2 týdny může mít ještě dobrou prognózu. Po obnovení diurézy se může objevit i polyurická fáze, a proto je nutné pečlivě sledovat bilanci a složení vylučované moči a hradit ztráty tekutin i iontů. Glomerulární filtrace se upravuje poměrně pomalu, ještě déle trvá porucha koncentrační schopnosti. Klinické studie prokázaly, že čím déle trvá anurie, tím je šance na úpravu funkce ledvin nižší a prognóza je horší. Prognóza ASL záleží na včasné diagnostice, ale hlavně na rychlém odstranění vyvolávající příčiny ASL. Dlouhodobá prognóza záleží na množství reziduálních nefronů po překonání akutního stadia onemocnění. Pokud většina nefronů zanikla v průběhu akutní fáze, pak je dlouhodobá prognóza špatná. Při malém počtu reziduálních glomerulů se zvyšuje průtok krve ledvinou, zvyšuje se i filtrační tlak a to vede ke sklerotizaci glomerulů. V časovém odstupu se pak rozvíjí chronická renální insuficience, resp. selhání ledvin.

Mortalita ASL u dětí je i ve vyspělých zemích významně vyšší u novorozenců a kojenců a u starších pacientů s multiorgánovým selháním. Ve vyšších věkových kategoriích je relativně nízká, okolo 3–6 %. Po úpravě renálních funkcí je třeba děti i později dospělé pacienty dlouhodobě sledovat. Typickou skupinou jsou pacienti, kteří prodělali v kojeneckém, event. batolecím věku D+ formu hemolyticko-uremického syndromu a překonali dobře akutní fázi. Po více než 10 letech od akutního onemocnění se ale renální funkce mohou zhoršovat a ještě v době, kdy je pacient v péči pediatričtů, se manifestuje chronické selhání ledvin. Pokud pacient přežije ASL, mohou se funkce ledvin upravit bez následků nebo jen s menším defektem (snížená glomerulární filtrace, porucha koncentrační schopnosti). Při opožděné diagnóze a neadekvátní léčbě (např. závažné dehydratace a déle trvajícího zvracení) může akutní selhání ledvin i u většího dítěte přejít rovnou do selhání chronického (CHSL). Proto je včasná diagnostika rozvíjejícího se ASL tak důležitá, odpovídající léčba v počátku je většinou schopna zvládnout klinický stav a komplikace a často není vůbec třeba použít eliminačních metod.

12 Chronické onemocnění/selhání ledvin

(Jiří Dušek)

12.1 Nomenklatura

Ve starších pediatrických publikacích se používaly dva pojmy:

Chronická nedostatečnost ledvin – u větších dětí znamenala hladinu sérového kreatininu nad 176 μmol (2 mg%) \geq 3. měsíce. U kojenců a batolat byla hladina kreatininu nad 130 μmol \geq 3. měsíce.

Terminální nebo nezvratné selhání ledvin bylo stavem, kdy bez náhrady funkce ledvin nebyl možný život ani za bazálních podmínek. Tyto definice platily až do roku 2002, kdy „Kidney Disease Outcomes Quality Initiative“ (DOQI) publikovala „Praktické klinické postupy u onemocnění ledvin.“ Podle výše uvedených postupů se již nehovoří o chronické nedostatečnosti a nezvratném selhání ledvin. Místo uvedených definic byl zaveden termín „**Chronické onemocnění ledvin**“, které popisuje 5 stadií vývoje ledvinné choroby a předchozí definice jsou začleněny do nového schématu. Podle současné definice

Tab. 5: Stadia chronického onemocnění ledvin (CKD – chronic kidney disease)

Stupeň	Stadium	GFR ml/min/1,73m ² , ml/s/1,73 m ²		Akce
I.	poškození ledvin s norm. nebo \uparrow GFR	≥ 90	$\geq 1,5$	diagnóza, léčba, zpomalení progresse
II.	poškození ledvin s mírně \downarrow GFR	60–89	1,0–1,49	odhad rychlosti progresse
III.	středně \downarrow GFR	30–59	0,5–0,99	léčba komplikací
IV.	těžké \downarrow GFR	15–29	0,25–0,49	příprava na RRT
V.	selhání ledvin	< 15	$< 0,24$	RRT

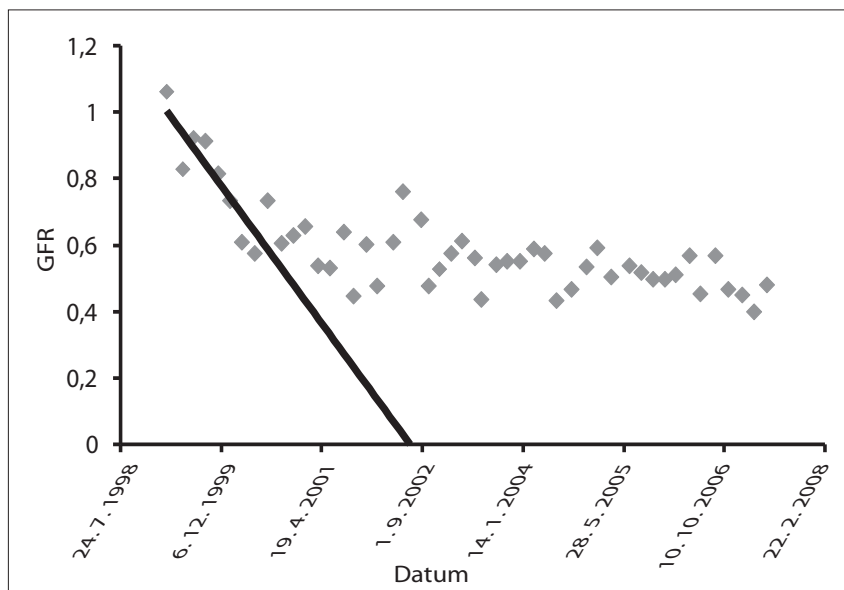
GFR – glomerulární filtrace, RRT – náhradní léčba selhání ledvin

jde o chronické onemocnění ledvin, kdy morfologické nebo funkční poškození ledvin se sníženou glomerulární filtrací nebo bez ní přetrvává delší dobu než 3 měsíce. Jednotlivá stadia jsou uvedena v tab. 5.

U dospělých pacientů s chronickým onemocněním ledvin se doporučuje, aby byli posláni do nefrologických ordinací ve stadiu III. CKD. V této fázi poklesu glomerulární filtrace se již objevují četné komplikace, které je třeba léčit na specializovaných pracovištích. Podle doporučení DOQI by všechny děti s CKD měly být sledovány a léčeny dětským nefrologem. Hlavním důvodem je to, že je třeba se pokusit zpomalit progresi CKD a pokud možno zabránit rozvoji postižení kardiovaskulárního systému. Hypertenze, proteinurie, snížená perfuze ledvin, nefrotoxiny, hyperfosfatémie s depozicí kalciumfosfátu v ledvinách a hyperlipidémie jsou významnými rizikovými faktory a významně urychlují pokles glomerulární filtrace.

12.2 Incidence dětí s CKD V

V Evropě se pohybuje mezi 9,2–10,4/pmarp (per million age related population), v ČR v roce 2011 byla 8,1/pmarp. Prevalence je v Evropě mezi 66–68,9/pmarp, v ČR v roce 2011 byla 30,5/pmarp. Příčiny chronického onemocnění ledvin u dětí se výrazně liší od dospělých pacientů. Příčinou CKD u dětí jsou v cca 64 % vrozená onemocnění a ve 36 % jsou to získaná onemocnění ledvin. V našem souboru dialyzovaných dětí jsou jednotlivá



Graf 2: Pokles GFR před dlouhodobou léčbou ramipilem a během ní

onemocnění ledvin zastoupena následujícím způsobem: 25 % anomálie ledvin a močových cest se sekundární TIN, 13 % hypo/dysplazie ledvin, 11 % cystická choroba ledvin, 9 % juvenilní nefronoftíza, 22 % chronická glomerulonefritida, 7 % HUS a 13 % jiné příčiny. U dospělých je vedoucí příčinou chronického selhání ledvin diabetická nefropatie (39,5 %) následuje hypertenzní nefroangiopatie (32,4 %) a chronické glomerulonefritidy (14,6 %).

12.3 Mezinárodní studie ESCAPE

Studie sledovala rychlost poklesu GFR u dětí s CKD a jednoznačně prokázala příznivý efekt léčby ramipilem u dětí s CKD na zpomalení poklesu GFR (oddálení začátku RRT). Na grafu 2 je zachycen pokles GFR před a na dlouhodobé léčbě ramipilem u jednoho našeho pacienta (spojnice trendu ukazuje pokles GFR před a krátce po zahájení léčby). Je dobře patrné zpomalení poklesu glomerulární filtrace.

U 20 % dětí, u kterých bylo dosaženo antihypertenzní léčbou středního arteriálního tlaku pod 50. perc. normy, došlo v průběhu 5 let k zahájení dialýzy nebo zdvojnásobení hodnoty sérového kreatininu (endpoint studie), u dětí se středním arteriálním tlakem nad 50. perc. to bylo cca 45 %. Stejně závažný prognostický ukazatel je proteinurie. Proteinurie byla hodnocena indexem $U_{CB}/U_{kreatinin}$ (mg/mg). U 10 % dětí, které měly maximální hodnotu indexu CB/kreat. 0,5, došlo v průběhu 5 let k zahájení dialýzy nebo zdvojnásobení hodnoty sérového kreatininu, u dětí se silnou proteinurií – indexem 1,5 a více – to bylo 70 %.

12.4 Klinický obraz

Děti ve stadiu I. a II. nemají žádné klinicky patrné příznaky porušeného vodního a elektrolytového hospodářství, endokrinní či metabolické změny. Tyto poruchy se začínají manifestovat ve III. stadiu a ve stadiu IV. jsou již plně rozvinuté.

Metabolické acidóza – ztráty bikarbonátu do moči, snížené vylučování amoniaku, snížená vylučování vodíkových iontů.

Nadměrné ztráty sodíku – poškození tubulů, snížená zpětná resorpce, retence sodíku – nefrotický syndrom, anurie.

Porucha koncentrační schopnosti – ztráta funkčních nefronů, tubulární defekt.

Hyperkalémie – pokles GFR, acidóza, excesivní příjem draslíku.

Renální osteodystrofie – snížení vstřebávání Ca ve střevě, hypokalémie, snížená produkce 1,25 dihydroxy- vitamin D, hyperfosfátémie, sekundární hyperparathyreoidismus.

Porucha růstu – snížený příjem bílkovin a kalorií, renální osteodystrofie, acidóza, anémie a další faktory.

Anémie – snížená produkce erytropoetinu, mírná hemolýza, nedostatečný příjem železa a kyseliny listové, inhibitory erytropoézy.

Krvácivé projevy – trombocytopenie, porušená funkce destiček.

Infekce – porušená funkce granulocytů, zhoršená celulární imunita.

Neurologické příznaky (únava, vyčerpání, porucha koncentrace, bolesti hlavy, ospalost, ztráta paměti, svalová slabost, křeče, periferní neuropatie) – „uremické toxiny“, dříve intoxikace hliníkem.

Gastrointestinální komplikace – hypersekrece žaludeční šťávy, žaludeční vředy.

Hypertenze – nadměrná retence sodíku a vody, zvýšená produkce reninu.

Perikarditida a kardiomyopatie – „uremické toxiny“, metabolické příčiny.

Hyperglykémie – zvýšená rezistence tkání k inzulinu.

Změny objemu moči – oligurie – ne vždy, polyurie je hlavním příznakem nefronoftízy.

Ztráta chuti k jídlu, omezení fyzické aktivity (sportů), vzrůstající zájem o televizní programy a počítač, filmy.

Ve škole pacienti usínají při vyučování, objevuje se zhoršení prospěchu, omezení kontaktu s dětmi, ztráta zájmu o věci, o které se dříve pacienti zajímali.

12.5 Konzervativní terapie

Anémie: od roku 1986 je k dispozici erythropoetin, v současné době si můžeme vybrat z několika preparátů, které se z praktického hlediska liší intervalem podání. Většina dětských pacientů ocení, pokud zvolíme formu, kterou je možno podávat 1x měsíčně. Cílová hladina hemoglobinu je 11–12 g/dl.

K dostatečné odpovědi na léčbu erythropoetinem je nezbytné zajistit dostatečné množství železa v organismu. Hladina feritinu by měla být vyšší než 100 µg/l. Perorální substitute dávku 2–3 mg/kg/24. ve 2–3 dávkách je většinou nedostatečná a je třeba podávat železo i.v. cestou (Venofer, Ferrlecit). Kakao, káva, bylinné čaje, červené víno, sója, vajíčka, kasein snižují resorpci železa.

Kostní nemoc: děti ve stadiu CKD II. Nemají obvykle žádné známky postižení kostí, ale můžeme zjistit sníženou hladinu kalcitriolu a zvýšenou hladinu parathormonu. První příznaky kostní choroby mohou být zjištěny ve stadiu III. kdy se GRF sníží o 50 %. Příznaky kostní nemoci jsou bolesti v kostech, kostní deformity, epifyzeolýza, zlomeniny, růstové opoždění. Kontrola hladin Ca a P se má provádět 1x měsíčně, parathormonu 1x za 3 měsíce. Vazače fosfátu se doporučují, pokud omezení fosforu ve stravě nevede k normalizaci hladiny fosforu a parathormonu. Vazače fosfátů obsahující kalcium jsou sice účinné při snižování hladiny fosforu, ale výrazně zvyšují příjem Ca. Tablety kalcium karbonátu, které jsou používány, velmi často obsahují 40 % volného kalcia, proto při jejich použití pozorujeme často hyperkalcémii. Lepší možností je použití sevelamer hydrochloridu (Renagel), které kalcium neobsahuje, ale je podstatně dražší. Dalším lékem používaným při léčbě kostní nemoci je 1,25-dihydroxy-cholecalciferol (Rocaltrol, Osteod). Součin hladiny Ca a P v krvi by u dětí pod 12 let měl být nižší než 5,4, u starších dětí pod 4,4.

Kardiovaskulární onemocnění je nejčastější příčinou úmrtí u dospělých i dětí na dlouhodobé dialýze a po transplantaci ledvin. Prevalence hypertrofie levé komory a postižení koronárních arterií jsou u dětí s chronickým selháním ledvin časté. Proto léčba rizikových

faktorů pro vznik kardiovaskulárního onemocnění – obezity, hypertenze, hyperlipidémie, anémie, hyperkalcémie a hyperfosfatémie, je velmi důležitá. Bylo prokázáno, že hypertenze a anémie působí hypertrofií levé srdeční komory, úspěšnou léčbou dojde k regresi velikosti levé komory.

Hypertenze významně přispívá k progresi CKD, nejméně 40 % dětí s CKD je léčeno pro hypertenzi. Normalizace krevního tlaku naopak progresi onemocnění ledvin zpomaluje. ESCAPE studie prokázala příznivý vliv snížení středního arteriálního tlaku po 50. percentil normy na zpomalení progresu onemocnění ledvin.

Metabolická acidóza: Ledviny hrají klíčovou roli v udržování acidobazické rovnováhy vylučováním H^+ iontů a zabráněním ztrát bikarbonátu do moči. Těžká acidóza se většinou manifestuje ve stadiu IV, když GFR poklesne pod 30 ml/min/1,73 m². Při léčbě se snažíme, aby hladina bikarbonátu v krvi byla 22 mmol/l.

Růst: K zajištění dostatečného růstu ještě před zahájením před podávání růstového hormonu je třeba zajistit dostatečný příjem kalorický příjem a dostatečný příjem bílkoviny. U malých dětí velmi často je nutné potravu podávat zavedenou sondou nebo pomocí perkutánní endoskopické gastrostomie. Dále je třeba upravit acidózu, hyperfosfatémii a sekundární hyperparathyreodismus. Při splnění výše uvedených podmínek po zahájení léčby růstovým hormonem dojde k urychlení růstu „catch-up růst“ a většina pacientů může dosáhnout normální dospělé výšky. Indikací k léčbě růstovým hormonem je výška postavy a rychlost růstu nižší než -2 SDS, děti nesmějí mít uzavřené růstové štěrbin.

12.6 Konzervativní léčba a péče o děti s chronickou poruchou funkce ledvin

Tito pacienti by měli být sledováni na pediatrických pracovištích – střediscích s dostatečnou zkušeností a dostupností specializovaných vyšetřovacích metod. Samozřejmě je nutný kontakt s praktickým lékařem pro děti a dorost. Podstatná je dobrá spolupráce samotného pacienta a celé jeho rodiny, ale např. i školy (compliance v režimu příjmu tekutin, kalorického přísunu, příjmu velkého množství léků atd.). Během sledování dětský nefrolog konzultuje i další pracovníky (dietní asistentky, dětské endokrinology, oftalmology, kardiology, urology, cévní chirurgy, atd.). Všichni pacienti s pokračujícím poklesem glomerulární filtrace mají být hlášeni v předstihu dětskému dialyzačnímu středisku. To má být informováno v dostatečném předstihu, aby bylo připraveno zahájit neprodleně náhradní léčbu (RRT) i při náhlém zhoršení stavu.

13 Chronické selhání ledvin (CHSL) a eliminační léčba

(Karel Vondrák)

13.1 Nomenklatura

Terminální stadium chronického onemocnění ledvin (CKD V) je charakterizováno poklesem glomerulární filtrace (GFR) $< 15 \text{ ml/min/1,73m}^2$ (NKF KDOQITM). Je definováno neschopností udržet vnitřní prostředí ani za bazálních podmínek, speciálních medikamentózních a dietních opatření a vyrovnané metabolické situace organismu. Pacient, u kterého se nezahájí RRT (Renal Replacement Therapy), umírá během dnů až několika týdnů v urémii.

End Stage Renal Disease (ESRD) – termín používaný pro terminální stadium CKD V. Léčbou náhradou funkce ledvin se rozumí **peritoneální dialýza (PD)**, **hemodialýza (HD)** a **transplantace (Tx) ledviny**.

13.2 Incidence

Incidence nových případů chronického selhání ledvin (stadium ESRD vyžadujících RRT) u dětí do 19 let v ČR (1,97 miliónu) dlouhodobě stoupá – v roce 2011 dosáhla 8,1/pmarp (per million age related population) a je srovnatelná s incidencí v evropském registru ESRD – ERA-EDTA.

13.3 Prevalence ESRD

Počet přežívajících pacientů léčených některou z forem RRT (dialýza, transplantace s funkčním štěpem) u dětí v ČR do 19 let se pohybuje kolem 30,5/pmarp (k 31. 12. 2011 bylo takto v ČR léčeno celkem 60 dětí). I prevalence ESRD u dětí v ČR má vzestupný trend (v roce 1999 byla prevalence ESRD u dětí do 19 let „jen“ 19,5/pmarp, v roce 2007 37,2/pmarp).

V dalších letech je prevalence ESRD stabilní na hodnotách okolo 30/pmarp. V ERA-EDTA registru se prevalence ESRD u dětí do 19 let pohybuje kolem 69/pmarp.

13.4 Příčiny chronického selhání ledvin u dětí

Ve srovnání s dospělými nemocnými se příčiny poruchy funkce ledvin u dětí významně liší. **Převládají jednoznačně vrozené vady a vrozené nefropatie.** Nejčastější příčinou jsou obstrukční uropatie, včetně vezikoureterálního refluxu (asi 25 %), oboustranné hypoplazie ledviny (asi 13 %), cystické choroby ledvin – hlavně autozomálně recesivní forma (asi 10 %), juvenilní nefronoftíza (asi 10 %), hemolyticko-uremický syndrom (asi 7 %). Pouze okolo 22 % tvoří případy dětí s chronickými glomerulopatiemi (u dospělých je nejčastější příčinou chronického selhání ledvin diabetická nefropatie, která se ve věku do 19 let vyskytuje vzácně).

13.5 Etiopatogeneze

Základní poruchou při CHSL je progresivní pokles glomerulární filtrace, rychlost poklesu souvisí se základní diagnózou. Snížení GFR má za následek poruchy iontového a vodního hospodářství, kostní nemoc, nedostatek působků produkovaných v ledvinách (erythropoetin, kalcitriol), nebo jejich nadbytek (renin). Typická je porucha acidifikace moči s tendencí k metabolické acidóze, hypertenze, hyperlipidémie, porucha výživy a u dětí porucha růstu. Diuréza pacientů s chronickou renální insuficiencí není v prvních fázích nemoci významněji ovlivněna. Tekutiny se organismus zbavuje tím, že zvyšuje exkreční natriovou frakci – ta se z normálních hodnot do 1,5 % může zvýšit až na 30 %, exkreční kaliová frakce až 100 % (při hyperkalémii se draslík vylučuje do moči i v distálním tubulu). Zvýšená exkreční frakce fosforu ukazuje na sekundární hyperparathyreoidismus (hodnota vyšší než 13 % je orientačním markerem indikujícím sekundární hyperparathyreoidismus). Počátek problému je retence fosforu při snížení GFR, to vede k jeho vzestupu v séru a poklesu kalcia. Nízká hodnota kalcia vyvolává uvolnění parathormonu, ten zvyšuje hladinu kalcia v séru odbouráváním z kostní tkáně se snahou o zvýšení exkrece fosforu snížením jeho reabsorpce v tubulech – tedy zvýšením jeho exkreční frakce. Výsledkem je pak porucha kalciofosfátového metabolismu s tzv. kostní nemocí a poruchou růstu. Na kostní nemoci se podílí významně nedostatek kalcitriolu (1,25-dihydroxycholecalciferol). Nedostatek erythropoetinu vede k významné anémii. Nekontrolovaná metabolická acidóza může mimo jiné nepříznivě ovlivňovat růst dítěte. Porucha růstu u dětí s CHSL není dána nedostatkem růstového hormonu, podílí se na ní řada mechanismů, např. snížení kalorické dotávkou, chronická metabolická acidóza, trvající anémie, vazba IGF na sérové proteiny (IGFBP), receptorové poruchy. U dialyzovaných pacientů navíc nedostatečná účinnost (adekvátnost) dialýzy.

13.6 Klinické příznaky CHSL

I při významném omezení GFR jeví dítě (podle věku) často jen nespecifické příznaky: nechutenství, únavnost, zhoršení prospěchu, spavost, bledost, pokles dřívějších sportovních aktivit, bolesti hlavy. Z objektivních nálezů je pro CHSL typické opoždění růstu.

Lag-down fenomén může být dokonce prvním příznakem. Někdy mohou být prvním příznakem významná hypertenze, poruchy vizu a CNS symptomatologie, porucha vědomí, křeče.

13.7 Konzervativní léčba CHSL

Pacient před zahájením léčby náhradou funkce ledvin musí být konzervativně léčen. Úspěšná konzervativní léčba může oddálit nutnost zahájení RRT, ale i po zahájení léčby náhradou funkce ledvin často dosavadní terapie pokračuje. Bilance tekutin závisí na stupni poruchy. I při významně snížené GFR s nutností dialýzy může být diuréza dlouho zachovaná (neoligurické selhání ledvin) a tekutiny není třeba omezovat. Ve stadiu CKD V při zvýšení PTHi nad 33,0 pmol/l se zahajuje terapie kalcitriolem nebo alfakalcidolem (v nižších stadiích CKD je to kalciferol nebo infadin) per os. Při poklesu Hb pod 11,0 g/dl se podává parenterálně erythropoetin. Metabolickou acidózu korigujeme bikarbonátem.

Dieta u CHSL je zásadní léčebnou složkou a u rostoucích dětí se liší od dospělých. Zároveň omezení bílkovin ve stravě u dospělých progresi CHRI zpomaluje, u dětí tomu tak není. Přísnou bílkovinu ve stravě se u dětí nesnižuje pod 1g/kg/den. To se týká predialýzy. U pacientů na dialýze bílkoviny neomezujeme. Problémem zůstává dosáhnout žádaného kalorického příjmu pro výrazném nechutenství, zvláště u kojenců a batolat. Pak nutno krmit děti nasogastrickou sondou nebo cestou PEG (perkutánní endoskopická gastrostomie). **Hyperfosfatémie** je závažným problémem pacientů v terminálním stadiu renálního selhání. Pokud je hladina sérového fosforu > 1,8 mmol/l, zahajuje se vedle nízkofosfátové diety léčba tzv. vazačí fosfátu (vazbou fosforu ze stravy brání v resorpci fosfátů ve střevě). Při současné tendenci k hyperkalcémii se namísto kalciových vazačů používají nekalciové (sevelamer). Kostní choroba na podkladě poruchy kalciofosfátového metabolismu se projevuje většinou poruchou růstu, deformitami dlouhých kostí (např. genua vara), bolestmi kostí. Prognosticky nejzávažnější komplikací kalciofosfátové poruchy je ale ukládání kalcia do cévního systému, myokardu i do měkkých tkání. To zvyšuje při dlouhodobé léčbě terminálního selhání ledvin riziko kardiovaskulárních komplikací, které jsou nejčastější příčinou mortality. **Hyperlipidémie** je jen těžko dietou ovlivnitelná. U starších školních dětí je možno pokusit se ovlivnit ji hypolipidemiky. **Hypertenze** urychluje progresi ESRD a je třeba včas korigovat. Užívanými preparáty jsou blokátory kalciových kanálů, ACE-inhibitory, beta-blokátory, diuretika (nejčastější příčinou hypertenze u pacientů v ESRD je hyperhydratace). Často je nutná kombinovaná léčba. ACE-inhibitory ale mohou vést ke snížení GFR v důsledku jejich působení na intraglomerulární hemodynamiku a tím snížení filtračního tlaku. Standardně se suplementují **vitaminy** ze skupiny B, C a kyselina listová. Vitaminy A a E jsou kontraindikované, nedoporučují se polyvitaminové preparáty.

Porucha růstu a podávání růstového hormonu (rhGH): cílem je dosáhnout optimální finální tělesné výšky, která bude sociálně tolerována. Indikací k léčbě rhGH je výška < -2 SDS pro chronologický věk, růstová rychlost < -2 SDS a otevřená epifyzární štěrbin.

13.8 Léčba náhradou funkce ledvin (dialýza, preemptivní transplantace)

Pokud selže konzervativní léčba, nebo pokles GFR dosáhne hodnoty 7 ml/min/1,73m², je indikována eliminační léčba nebo transplantace. Cílem úspěšné náhradní eliminační léčby je uspokojivý somatický a psychický stav pacienta, jeho lepší výkonnost, spokojenost rodiny dítěte. Smyslem dialýzy je překlenout období mezi nezvratným selháním ledvin a transplantací. Dialýza tedy není cíl, ale prostředek.

Absolutní indikací k zahájení náhradní léčby je $GFR \leq 9$ ml/min/1,73m², clearance urey < 7 ml/min/1,73m², klinické známky uremických komplikací (perikarditída, gastritída, pleuritída, retence tekutiny a edémy, srdeční insuficience, klinické a laboratorní známky poruchy výživy, hyperhydratace, hyperkalémie, sekundární hyperparathyroidismus/kostní nemoc a metabolická acidóza konzervativně nevládnutelné.

13.8.1 Peritoneální dialýza (PD)

Tato intrakorporální eliminační metoda je u dětí v posledních 15 letech preferovanou metodou volby v léčbě ESRD.

Princip metody: spočívá v difúzi a filtraci látek mezi krví a dialyzačním roztokem přes semipermeabilní membránu peritonea. Difúzi se odstraňují malé a střední molekuly (urea, kreatinin, ionty). Rychlost difúze přímo úměrná koncentračnímu gradientu, nepřímo úměrná velikosti molekul a individuální rezistenci peritonea. Filtrací se v závislosti na osmotickém tlaku (koncentrace glukózy 1,5 %, 2,5 % a 4,25 % v roztoku pro PD) odstraňuje voda (ultrafiltrace). Před zahájením vlastní PD je nutno chirurgicky (endoskopicky) založit do peritoneální dutiny peritoneální (Tenckhoffův) katetr. Po založení Tenckhoffova katetru během hospitalizace se rodinní příslušníci a event. větší děti zacvičí v provádění PD. Po technické stránce se dnes děti při PD dialyzují pomocí tzv. cycleru (přístroj, který provádí výměnu dialyzačního roztoku automaticky, hlavně v nočních hodinách). Jednotlivé náplně dialyzačního roztoku se řídí velikostí dítěte a potřebami adekvátnosti dialýzy.

Cílem léčby je vyrovnaná bilance tekutin, elektrolytů, zvládnutí hypertenze, zlepšení stavu výživy a růstu. Umožnění školní výuky (děti mohou přes den navštěvovat normálně školu, mohou se účastnit i řady fyzických aktivit). Adekvátnost dialýzy se měří pomocí týdenní clearance urey – Kt/V_{urey} , cílové minimální Kt/V u dětí je $\geq 1,8$ /týden (NKF + *European Guidelines* 2005).

Konzervativní léčba během PD: děti mají sice volnější dietu stran příjmu bílkovin, ale je potřeba dodržovat zásady konzervativní léčby, jak byla uvedena výše (strava s omezením P, K, erythropoetin, kalcitriol, antihypertenziva, vazače fosfátů, bikarbonát, ve vodě rozpustné vitaminy, event. i růstový hormon).

Rizika PD: nejčastější komplikací je PD asociovaná peritonitida, která se většinou projevuje zkalením dialyzátu a bolestmi břicha, teplotou a laboratorními známkami zánětu. Zdrojem infekce je většinou kontaminace.

Kontraindikace PD: mezi absolutní patří omfalokéla, gastroschíza, diafragmatická hernie, exstrofie močového měchýře, akutní břišní záněty, krvácivé stavy, akutní břišní trauma.

13.8.2 Hemodialýza (HD)

Hemodialýza je extrakorporální eliminační metoda. Pravidelný dlouhodobý hemodialyzační program je další standardní léčebnou metodou u dětí. HD se provádí ve specializovaných dětských střediscích.

Princip hemodialýzy spočívá v difúzi, filtraci a konvekci látek z krve do dialyzačního roztoku přes semipermeabilní membránu dialyzátoru. Difúze je dána koncentračním gradientem (katabolitů) mezi krví a dialyzačním roztokem. Koncentrační gradient je udržován protisměrným tokem krve a dialyzačního roztoku. Zpětná difúze se uplatňuje u přechodu bazí (korekce ABR). Filtrace je dána tlakovým gradientem na membráně, tímto mechanismem jsou odstraňovány látky s velkou molekulou (voda). Konvekce spočívá v odstraňování velkého objemu ultrafiltrátu a v něm obsažených látek s malou molekulou nezávisle na difúzi. U hemodiafiltrace hraje konvekce podstatnou roli v jejich eliminaci.

Efektivnost je závislá na ploše dialyzátoru. Dnes se používají biokompatibilní kapilární dialyzátory a semipermeabilní membrána je vyráběna z polysulfonů. Plocha dialyzátoru by měla odpovídat tělesnému povrchu pacienta. Vlastní hemodialýza se provádí na umělé ledvině, což je plně automatizovaný přístroj, který pomocí systému pump a mimotělního oběhu nasává krev z cévního přístupu do dialyzátoru a vrací ji zpět do oběhu pacienta.

Indikaci k HD jsou kontraindikace peritoneální dialýzy (viz výše), dále nedostatečná propustnost peritonea, srůsty v dutině břišní, ale i neschopnost rodičů zvládnout léčbu PD. Dospívající dávají rovněž často přednost hemodialýze (narušení tělesné integrity zavedením Tenckhoffova katetru).

Kontraindikací HD je nemožnost cévního přístupu, hyperkoagulační stav, kardiovaskulární nestabilita a nízká hmotnost dítěte.

Cévní přístup: u pacientů nad 6 let (v závislosti na velikosti dítěte) se vytvoří na předloktí nedominantní končetiny arteriovenózní spojka – AV fistule. Arterie se chirurgicky spojí se žílou, jejíž stěna se vysokým tlakem dilatuje. Do vytvořené spojky („varixu“) se obvykle zavádějí 2 jehly k napojení extrakorporálního oběhu (1 jehla v případě nerozvinuté fistule – jednojehlová dialýza). Pro konstrukci AV spojky lze použít i umělou cévní náhradu. Pokud nelze vytvořit AV spojku, zavádí se dlouhodobý dialyzační dvouluminální katetr cestou v. jugularis (preference před v. subclavi).

Složení dialyzačního roztoku je možno modifikovat podle potřeby individuálního pacienta. Složením odpovídá extracelulární tekutině, koncentrace glukózy je 1g/l, obsah kalia je možno modifikovat podle kalémie pacienta (2–4 mmol/l), koncentrace kalcia se pohybuje okolo 1,5–1,75 mmol/l. Obdobné složení má i roztok pro peritoneální dialýzu. Na rozdíl od roztoku pro HD ale neobsahuje kalium a koncentrační gradient, který umožňuje ultrafiltraci, je dán různou koncentrací glukózy v PD roztoku (1,5–4,25 %).

Průběh hemodialýzy: hemodialýza se provádí jako intermitentní HD, většinou 3x týdně po dobu 4–5 hodin. Protože se jedná o extrakorporální metodu, je nutná po dobu dialýzy antikoagulace buď systémová (heparin, fraxiparin), nebo regionální (heparin s protamin-sulfátem) na závěr HD nebo citrát-kalcium. Pokud není přítomna reziduální diuréza, pacienti musejí zachovávat doporučený pitný režim s významným omezením tekutin. To se často nedaří a výsledkem jsou významné interdialyzační hmotnostní přírůstky. Retence tekutin vede k přetížení kardiovaskulárního aparátu, hypertenzi. Velkým problémem je nutnost dojíždění do dialyzačního centra, často do značné vzdálenosti. Tím je významně narušen denní program dítěte, ale i jeho doprovodu, běžná školní docházka není možná. Děti se po stabilizaci stavu a adaptaci na tuto léčebnou metodu musejí učit během vlastní dialýzy, učitelé se věnují žákům přímo u dialyzačního lůžka.

Cílem léčby je stejně jako u PD vyrovnaná bilance tekutin, elektrolytů, zvládnutí hypertenze, zlepšení stavu výživy a růstu. Adekvátnost dialýzy se měří pomocí týdenní clearance urey, cílové minimální Kt/V u hemodialyzovaných dětí je $\geq 1,2$ / týden.

Konzervativní léčba během HD je analogická jako u léčby PD (viz výše).

Rizika HD: při zavádění CŽK (pneumothorax, riziko krvácení – u malých dětí obtížný, malpozice, malfunkce), vzduchová embolie. Infekční komplikace (katetrová seps). Dále trombóza, u AV fistule stenóza, aneurysma, kardiovaskulární – hypotenze, hypertenze, selhání srdeční, arytmie v souvislosti s iontovou dysbalancí, svalové křeče při kontrakci extracelulární tekutiny, nauzea, zvracení, bolesti hlavy, pruritus, dysekvilibrační syndrom při rychlém poklesu osmolality, bioinkompatibilita membrány, kalcifylaxe, dialyzační amyloidóza.

14 Transplantace ledvin (TxL) u dětí

(Tomáš Seeman, Jaroslav Špatenka)

14.1 Cíl

Transplantace ledviny (TxL) je konečným cílem léčby dětí s chronickým selháním ledvin (CHSL), protože transplantované děti mají nižší úmrtnost a lepší kvalitu života než děti dialyzované. Dialýza, sebelépe vedená, není schopna zajistit potřeby dítěte ve smyslu vývoje a růstu. Navíc je péče o dítě po TxL od 1. roku od TxL finančně méně náročná než péče o dítě na dialýze. Transplantace ledviny se proto stala i u dětí v posledních desetiletích rutinní léčbou chronického selhání ledvin. Děti s CHSL jsou do dialyzačně-transplantačního programu primárně indikovány jako potenciaální čekatelé na TxL. Legislativní rámec dala transplantačnímu programu Vyhláška Ministerstva zdravotnictví č. 1/1984. V současné době program legislativně ošetřuje tzv. transplantační zákon (zákon č. 285/2002 Sb.) a v době přípravy tohoto rukopisu je v parlamentu před projednáním novela tohoto zákona. Český transplantační zákon upravuje dárcovství orgánů a tkání tak, že pro dospělé kadaverózní dárce je uplatňována filozofie „předpokládaného souhlasu“ (Opt-out), kdežto u dětí zákon požaduje informovaný souhlas rodičů, či zákonných zástupců (Opt-in). Alokaci orgánů k transplantaci v naší zemi ze zákona zajišťuje nezávislé Koordinační středisko transplantací (KST), vede především čekací listiny (WL – „waiting list“) pro jednotlivé orgány a plní další zákonem dané povinnosti. Odběry orgánů a transplantace ledvin realizuje v ČR 7 transplantačních center (TC). Transplantace jiných orgánů než ledvin jsou prováděny ve vybraných centrech. ČR není členem žádné nadnárodní transplantační organizace, takže naši čekatelé na WL pro transplantace jednotlivých orgánů jsou v současnosti plně závislí na českém poolu kadaverózních dárců. TxL u dětí se v bývalém Československu provádějí od roku 1977 (zpočátku v IKEM, od r. 1981 ve FN v Motole), od té doby bylo provedeno již více než 220 transplantačních ledvin.

14.2 Počty prováděných TxL u dětí a limity této léčby

V Evropě se provádí ročně okolo 300 TxL u dětí do 15 let, v USA se odhaduje tento počet výkonů okolo 1000. V České republice se provádí ročně kolem 10 TxL, což odpovídá incidenci CHSL dětí v ČR. TxL u kojenců dnes provádějí jen nemnohá transplantační

centra, jde o velmi rizikovou skupinu kandidátů TxL, a proto existují individuální algoritmy preoperační přípravy, samotného výkonu a následné péče. Naše pracoviště realizuje přenosy ledviny u dětí s tělesnou hmotností nad 10 kg. To je běžně hmotnost zdravého kojence mladšího než 1 rok, děti s CHSL ale této hmotnosti dosahují často později než ve věku 2 roky.

TxL je možné provést od zemřelého (kadaverózního) nebo žijícího dárce (nejčastěji příbuzného, většinou jeden z rodičů). Obecně se doporučuje indikovat TxL u dítěte poměrně brzy, protože dialyzační léčba je z technických důvodů u nízkých věkových skupin problematická. Je vždy snaha zařadit dítě s CHSL co nejdříve na čekací listinu WL k TxL. Ideální je, když se podaří provést TxL preemptivně, tedy dříve, než onemocnění progreduje do stadia, kdy je třeba zahájit dialýzu. Je to jednoduché, pokud má dětský čekatel vhodného žijícího dárce, výjimečně je takováto preemptivní TxL realizována i od kadaverózního dárce. Ve světě i u nás jsou dětská čekatela určitým způsobem preferována. Díky tomu je čekací doba na transplantovanou ledvinu u dětí výrazně kratší než u dospělých. V ČR čekají dospělí na WL pro transplantaci ledviny v průměru cca 14 měsíců, kdežto děti jen 6,5 měsíce.

14.3 Indikace k transplantaci ledviny u dětí a dorostu

Transplantace ledviny je optimálním způsobem léčby CHSL u dětí a měla by být proto zvážena u všech dětí s CHSL a provedena vždy, pokud není kontraindikována.

Při dobře funkčním štěpu se významně zlepšuje nejen přežití pacientů, jejich kvalita života, ale i sociální a ekonomický profil rodiny dítěte a možnost integrace dítěte do vzdělávacího, resp. pracovního procesu. Pediatrický výbor amerických transplantacních lékařů publikoval v roce 1998 svá doporučení o indikacích a kontraindikacích TxL u dětí: indikace není dána jen kritickým poklesem GFR, ale i neprosíváním dítěte, většinou na podkladě snížené kalorické dodávky, opožďujícím se psychomotorickým vývojem, tendencí k hypervolémii, acidóze, hyperkalémii, hyperfosfatémii a známkami kostní nemoci.

Za **absolutní kontraindikaci** se považují aktivní nebo neléčená malignita, chronická HIV infekce, multiorgánové selhání, které vyžaduje ještě Tx dalších orgánů, pozitivní cross-match dárce-příjemce. Jako relativní kontraindikace uvádí výbor chronickou infekci virem hepatitidy C, závažnou non-compliance rodiny nebo dítěte a chybění podpory ze strany rodiny. Závěrem se konstatuje, že TxL je nejlepším řešením u dětí s CHSL, významně stoupá kvalita života dítěte nebo adolescenta s funkčním štěpem.

14.4 Požadavky na dárce ledviny

Pro děti do 18 let jsou v ČR alokovány pouze ledviny tzv. „ideálních dárců“. Obecné požadavky na dárce ledviny pro děti jsou: kompatibilita v systému krevních skupin ABO, věk 6–50 let, anamnéza dárce bez nefropatie, hypertenze a diabetu, HIV, VHA, VCH, HbsAG negativní sérologie, močový nálezní nesmí být podezřelý z předchozí nefropatie, normální sérový kreatinin, ledvina bez anatomických odchylek, jeví normální perfuzní parametry.

Doba studené ischemie je tolerována do 24 hodin (oproti limitu 36 hodin pro dospělé čekatele), doba teplé ischemie do 2 minut. U většiny dětí (zejména s hmotností pod 35 kg) je stanoven horní limit hmotnosti dárce ledviny. Určuje ho v rámci předtransplantačního vyšetření transplantáční chirurg. Pokud je to třeba, je požadováno před alokací provedení aktuálního cross-match testu (k vyloučení přítomnosti anti-HLA protilátek příjemce vůči dárčovské ledvině). Věk dárce je jedním z nejdůležitějších parametrů předurčujících dlouhodobou funkci transplantované ledviny, zkušenosti totiž ukazují, že není výjimkou, že chirurg najde u 40letých dárců v cévách štěpu již známky aterosklerózy, což ovlivňuje nepříznivě dlouhodobý osud štěpu. Před vlastní transplantací je standardně odebrána biopsie štěpu a i tady bývají i u „ideálních dárců“ zjišťovány změny, které mohou negativně ovlivnit dlouhodobou funkci štěpu.

Představa, že pro malé dítě je optimální získat štěp od kadaverózního dárce stejné věkové kategorie, bohužel neplatí. Především jen méně než 5 % kadaverózních dárců orgánů jsou děti. Ledviny od dárců v kojeneckém věku, obecně ale i ve věku do 3–6 let, jsou (na základě velkých statistik) považovány za rizikové a jejich transplantace je u příjemce prováděna významně vyšší frekvencí komplikací (především chirurgických).

Výhody štěpu od dospělého dárce jsou ve větší funkční masě, ale pokud je štěp od dětského kadaverózního dárce kvalitní a jeho funkce stabilní, transplantovaná ledvina roste s růstem dítěte.

14.5 Histokompatibilita dárce a příjemce a imunitní reaktivita příjemců

Obecně přijímanou skutečností je fakt, že kompatibilita v HLA-systému zlepšuje i u dětí významně přežití štěpu. Při jedné inkompatibilitě (neshoda, mismatch) v HLA-B a HLA-DR u dětí 1–5 let je v této konfiguraci přežití štěpu po 6 měsících od transplantace o 9 % lepší než při 2–4 neshodách v HLA-B resp. -DR. Studie ze severoamerického registru NAPRTCS ukázala, že u 57 dětí se všemi 6 shodami v HLA-systému bylo přežití štěpů stejné jako u haploidentických živých dárců i po 5 letech od TxL. Tedy dokonalá HLA-shoda eliminuje výhodu živého dárčovství. Tento požadavek je ale v praxi častěji splnitelný pouze ve velkých nadnárodních transplantáčních organizacích (např. Eurotransplant).

Imunitní reaktivita dětských pacientů po TxL není významně snížena v humorální ani celulární složce imunity. Děti naopak jeví vyšší reaktivitu než dospělí a jsou z tohoto hlediska rizikovou populací pro přenos transplantovaných orgánů, to platí především pro věkové skupiny od 0–5 let, později se parametry blíží dospělým.

14.6 Nástup funkce štěpu po transplantaci

Relativně rychlý nástup funkce štěpu u dětí po TxL ve srovnání s dospělými souvisí i s tím, že dítě dostává v naprosté většině případů masu funkční renální tkáně, která často odpovídá nebo přesahuje masu obou ledvin příjemce, tomu pak logicky odpovídají i rych-

lepší poklesy urey a kreatininu v séru. Pokud funkce štěpu nastupuje opožděně a je třeba v časném potransplantačním období pacienty dialyzovat (tzv. opožděná funkce štěpu), je krátkodobá i dlouhodobá prognóza funkce této ledviny významně horší.

14.7 Transplantace ledviny od žijícího dárce

Výhoda TxL od žijícího dárce spočívá zejména v lepším dlouhodobém fungování (přežívání) transplantované ledviny ve srovnání s ledvinou od zemřelého dárce. Dlouhodobé přežívání ledvin transplantovaných od živých dárců je o 10–15 % lepší než od dárců zemřelých. Dalšími výhodami jsou možnost načasování výkonu do optimálního okamžiku u dítěte s CHSL (odpadá čekání na vhodného zemřelého dárce z čekací listiny). TxL je v takovém případě elektivní operací, provádí a zajišťuje ji optimální tým. Výsledkem je potom velmi krátká doba studené ischemie štěpu (většinou kolem 2 hodin), nízká incidence ischemických lézí a opožděného nástupu funkce štěpu, dobrá imunologická shoda (alespoň 50 % shod v HLA-systému v případě jednoho z biologických rodičů), zdravější dárce než dárce zemřelí (předchozí podrobné vyšetření žijícího dárce zaručí kvalitní štěp, a také prakticky vyloučí možnost závažnějšího poškození dárce odběrem ledviny),

Podíl žijících dárců ve světě se výrazně liší podle jednotlivých zemí, pohybuje se od 5–60 %, v ČR značně kolísá, ale v průměru činí asi 10 %, tradičně vysoký je např. ve Skandinávii, kde dosahuje až 80 %.

14.8 Preemptivní transplantace

Provedení preemptivní TxL – tj. bez předchozí dialýzy – je možné jen ve vzácných případech dětí s CHSL. Preemptivní TxL mají obecně lepší dlouhodobé výsledky než TxL po předchozí dialýze, což je zřejmě dáno zejména tím, že je dítě ušetřeno dlouhodobým nežádoucím účinkům urémie na kardiovaskulární systém. Mimo výhody plánovaného výkonu je možno ušetřit dítě i rodinu zátěže, která provází jakýkoliv způsob dialyzační léčby, ale i psychické zátěže z čekání na vhodný orgán od kadaverózního dárce. Preemptivní TxL se provádí většinou v situaci, kdy glomerulární filtrace dlouhodobě klesá a dostane se pod 10–15 ml/min/1,73 m².a je velmi pravděpodobné, že do 3 měsíců by musela být zahájena dialyzační léčba.

14.9 Technika operačního výkonu

Vlastní ledviny pacienta v naprosté většině případů zůstávají in situ, indikace k oboustranné nefrektomii je vzácná, např. když jsou nativní ledviny příčinou hypertenze, zdrojem infekce. U dětí to dále bývá kongenitální nefrotický syndrom, medikamentózně nevládnutá hypertenze, hyperkoagulační stav při nefrotické proteinurii, rekurentní pyelonefritida v původních ledvinách, patologicky zvětšené ledviny představující překážku pasáže zažívacím nebo uropoetickým traktem a omezující dýchací exkurse bránice nebo prostorovou překážku pro další orgán – transplantovanou ledvinu (např. autozomálně recesivní polycystóza).

Chirurgická technika se neliší od postupu při transplantaci u dospělých, pokud dítě dostává štěp, jehož velikost odpovídá velikosti vlastní ledviny (tato situace je častá u dětí nad 50 kg). Štěp je v takovém případě transplantován extraperitoneálně do fossa ilica. Cévy štěpu jsou našívány na vasa ilica. Hemodynamická zátěž nemocného je minimální, protože takový štěp po uvolnění cévních svorek odčerpá cca 10 % minutového objemu srdečního a významněji nesnižuje objem dutiny břišní a neinterferuje tedy s dýcháním.

Alokace transplantované ledviny: pro menšího příjemce je v naprosté většině případů alokován štěp dospělého dárce, jehož ledvina je podstatně větší. Z prostorových i hemodynamických důvodů je štěp ukládán sice retroperitoneálně, ale až pod játra, s anastomózami renálních cév přímo na aortu a dolní dutou žílu. Ureter štěpu se našívá modifikovanou antirefluxovou plastikou na polyuretanovém stentu do měchýře příjemce (samozřejmě pokud není přítomna vrozená nebo získaná vada dolních močových cest, která takový postup neumožňuje). U dětí je velmi důležité správné umístění štěpu v retroperitoneu, které musí zajistit takovou polohu, která zabrání torzi cév štěpu (kinking) a vhodným způsobem umožní napojení ureteru bez jeho napnutí a torze. Při dostatečné zkušenosti transplantčního chirurga nebývá technika transplantace velkého štěpu malému dítěti technickým problémem.

Perioperačně i pooperačně je třeba ale respektovat skutečnost, že „velký“ štěp potřebuje po uvolnění svorek 30–45 % minutového objemu příjemce a svým objemem významně komplikuje elevaci bránice ventilační parametry pacienta. Absolutní podmínkou je proto efektivní spolupráce transplantčního chirurga s anesteziologem peroperačně i pooperačně. Výše uvedené skutečnosti jsou jedním z hlavních argumentů pro centralizaci programu. TxL u dětí by měly být realizovány ve velké dětské nemocnici, kde jsou trvale dostupní nejen dětské nefrologové, ale také anesteziologové s erudicí ve „velké dětské chirurgii“ (nejlépe kardiouchirurgii) a chirurgický transplantční tým s dostatečnou zkušeností s dětskou chirurgií, dětskou urologií a cévní chirurgií (která je jinak v této věkové skupině nemocných prováděna naprosto výjimečně). Primární afunkce štěpu je u dětí méně častá než u dospělých, zejména proto, že dětem jsou alokovány pouze ledviny „ideálních dárců“.

14.10 Péče o dítě po TxL

Dítě je bezprostředně po vlastním výkonu umístěno na jednotce intenzivní péče teprve v okamžiku, kdy anesteziolog konstatuje stabilní základní funkce a není třeba ventilační podpory. Pacient je samozřejmě monitorován jako pacient intenzivní péče. Cévní přístup je zajištěn centrálním žilním katetrem, dítě má založenou močovou cévku a sleduje se pečlivě hodinová diuréza. Bilance tekutin se řídí podle objemu a kvality moči vylučované štěpem. Do oblasti operační rány jsou uloženy Redonovy drény, sleduje se charakter odšáté tekutiny a její množství. Do ledvinné pánvičky štěpu je zaveden pyelovezikální stent. Pokračuje se v epidurální anestezii, antibiotické krytí. Podávání diuretik se řídí diurézou. Při časně dobré funkci štěpu je ale problémem spíše polyurie. Ztráty je nutné hradiť kvan-

titativně i kvalitativně. Cévkva se v měchýři ponechává jen několik dní, její delší ponechání v měchýři zvyšuje riziko infekce močových cest, resp. štěpu samotného. Pokud pacient není schopen přijímat důležité léky perorálně, musejí se podat intravenózně. Jedině úzká spolupráce intenzivisty (péče o oběh, tedy i dobrou perfuzi štěpu a ventilaci), dětského nefrologa (farmakologické zajištění funkce štěpu včetně imunosuprese) a transplantaačního chirurga (časná diagnostika chirurgických komplikací cévních i urologických) je zárukou dobrých výsledků.

14.11 Imunosuprese dítěte po TxL

Po celou dobu přítomnosti funkční transplantované ledviny je nutné, aby pacienti užívali imunosupresivní léky.

V současné době používá většina dětských transplantaačních center trojkombinaci imunosupresiv sestávající z kortikosteroidů, kalcineurinových inhibitorů (cyklosporin A nebo tacrolimus) a inhibitorů syntézy purinů (mykofenolát mofetil nebo azathioprin). Indukční léčba poly- nebo monoklonálními protilátkami se používá zejména v USA, v Evropě je používána méně často.

Kortikosteroidy: v prvních několika týdnech se podávající vysoké dávky kortikosteroidů, v dalších týdnech a měsících se dávky výrazně snižují. Kortikosteroidy mají řadu nežádoucích účinků, z nichž nejzávažnější jsou růstová retardace, změna tělesného složení, osteoporóza a hypertenze, diabetes mellitus. Některá dětská transplantaační centra je proto dětem při dlouhodobě stabilizované funkci štěpu redukují na obdenní podávání nebo dokonce zcela vysazují, čímž se děti vyvarují jejich nežádoucím účinkům. Riziko vzniku akutních rejekcí po vysazení kortikosteroidů je však stále diskutováno.

Azathioprin a mykofenolát mofetil: azathioprin se používá při TxL již více než 20 let ve standardních klasických protokolech v dávce okolo 2 mg/kg/den. Je dobře snášen, poměrně vzácně se projevívá jeho vedlejší hepatotoxické nebo myelotoxické účinky. Azathioprin v kombinaci s kortikoidy a cyklosporinem A tvořily dlouhá léta tzv. konvenční „triple-terapii“ (trojkombinace imunosupresiv). V posledním desetiletí je však azathioprin nahrazován mykofenolátem, který lépe zabraňuje akutním rejekcím při obdobném profilu nežádoucích účinků, nejčastějšími jsou průjem, bolesti břicha, anémie, leukopenie.

Kalcineurinové inhibitory (cyklosporin A (CyA) a tacrolimus (Tac).

Cyklosporin A: u dětí po TxL se užívá od roku 1982 a na dlouhá léta stal rutinní součástí protokolů všech pacientů po TxL. Zařazení CyA do léčby výrazně zlepšilo výsledky přežití funkčních štěpů. Je nutná monitorizace hladin CyA v krvi pacientů, neboť u dětí existuje velká interindividuální variabilita v resorpci CyA, utilizaci a metabolismu, terapeutické rozmezí cyklosporinu je relativně úzké. Nízká hladina představuje riziko rejekce štěpu, vysoká na druhé straně je jasně toxická. Mezi hlavní nežádoucí účinky cyklosporinu patří hyperplázie gingiv, hirsutismus, arteriální hypertenze, diabetes mellitus, neurotoxická a nefrotoxická. Interakce cyklosporinu A s jinými medikamenty (např. makrolidy,

phenytoin, barbituráty, primidon, cotrimoxazol) je důležitá, neboť nerespektování uvedených interakcí může vést k nebezpečnému předávkování a toxicitě nebo naopak k podávkování a rejeckci.

Tacrolimus (FK506): byl poprvé použit v klinické transplantologii v roce 1989 jako imunosupresivum, představuje alternativu k CyA, jeho mechanismus účinku je podobný. Jeho výhodou je nepřítomnost kosmetických nežádoucích účinků (hyperplazie gingiv a hirsutismus) a lepší prevence vzniku akutních rejeckcí. Proto je v současné době používán častěji než CyA. Kromě primární imunosuprese jsou jeho dalšími indikacemi rejeckční epizody, které jsou rezistentní vůči standardní léčbě steroidy (záchranná léčba – rescue therapy) u pacientů léčených CyA. I tacrolimus je bohužel nefrotoxický, tento nežádoucí účinek je srovnatelný s CyA. Častějším nežádoucím účinkem než u CyA je hypomagnezémie a průjem. Podobně jako u CyA způsobuje i hypertenzi.

M-TOR inhibitory (sirolimus, everolimus). V posledních letech se do klinické praxe zavedly m-TOR (mammalian target of rapamycin) inhibitory. Jejich výhodou je chybějící nefrotoxicita preparátů ve srovnání s CyA a tacrolimem, nevýhodou je jejich častá myelotoxicita (anémie, leukopenie), hyperlipidémie a proteinurie. Proto se nepoužívají u dětí jako primární imunosupresiva, ale jsou indikovány jen u dětí nesnášejících kalcineurinovité inhibitory (zejména nefrotoxicita) nebo u dětí s chronickou rejeckcí při imunosupresi kalcineurinovými inhibitory. Jejich dalším příznivým efektem je nižší výskyt malignit u dospělých transplantovaných pacientů.

Indukční léčba: k indukční léčbě se v minulosti používaly zejména polyklonální anti-leukocytární protilátky (antithymocytární globulin ATG, antilymfocytární globulin ALG), dnes se používají zejména monoklonální protilátky proti interleukinu 2 (basiliximab, dactilizumab). Jedná se o tzv. chimerické antilymfocytární protilátky připravené synteticky, které jsou zaměřeny proti receptorům leukocytů pro interleukin 2 (IL-2) a znemožňují tedy kontakt imunokompetentní buňky s antigenem (antigenem je tkáň transplantované ledviny). Protilátka basiliximab je zaměřena proti aktivovaným buňkám s CD-25, což je alfa řetězec receptoru IL-2. U dospělých pacientů po transplantaci ledviny vede podávání basiliximabu k nižšímu výskytu akutních rejeckcí, avšak v obou pediatrických studiích (s tacrolimem ani s cyklosporinem) nebyl zjištěn významný pokles výskytu akutních rejeckcí. Proto se v pediatrii indukce monoklonálními protilátkami u imunologicky nerizikových pacientů nepovažuje za účinnou.

14.12 Komplikace po transplantaci ledviny

Rejeckce štěpu: akutní rejeckce štěpu se může klinicky projevovat zvýšenou teplotou, bolestivostí štěpu, poklesem diurézy nebo hypertenzí. Akutní rejeckce však často probíhá asymptomaticky, což její diagnostiku ztěžuje. Laboratorní známky rejeckce jsou zhoršená funkce (vzestup sérového kreatininu), zvětšující se proteinurie, zvětšení objemu ledviny, zvýšení indexu rezistence arteriál štěpu při dopplerovském vyšetření štěpu. K definitivní

diagnóze akutní rejekce však vede pouze histologický výsledek biopsie štěpu. Časné zahájení antirejekční léčby zvyšuje pravděpodobnost reverzibility rejekce, z nich je většina plně reverzibilních. Primární léčba akutní rejekce spočívá ve vysokých dávkách kortikosteroidů. Pokud se funkce štěpu nevrátí k původním hodnotám, hodnotí se akutní rejekce jako kortikorezistentní. V případě kortikorezistentních rejekcí se jako další léčba dnes nejčastěji používají polyklonální protilátky (antithymocytární nebo antilymfocytární, ATG nebo ALG), jako další léčebná možnost se používá tzv. záchranná léčba tacrolimem nebo sirolimem.

Kromě akutní celulární rejekce se může jednat o akutní humorální (protilátkovou) rejekci, která je způsobena donor specifickými protilátkami příjemce proti dárcovské ledvině. V případě humorální rejekce jsou léčbou první volby opakované plazmaferézy, intravenózní imunoglobuliny a monoklonální protilátka proti CD20 rituximab, která brání proliferaci B-lymfocytů produkujících protilátky. Prognóza humorální rejekce je závažnější než celulární rejekce a vede častěji k selhání štěpu než celulární rejekce.

Chronická rejekce je nejčastější příčinou postupného poklesu glomerulární filtrace štěpu po transplantaci a nejčastější příčinou selhání funkce štěpu (cca 30 % štěpů). Zatímco se celkem daří snižovat frekvenci akutních rejekcí, v prevenci a léčbě chronických rejekcí nebylo v poslední době dosaženo větších úspěchů.

Chirurgické komplikace po transplantaci ledviny: vyskytují se u 5–20 % dětí po TxL. Nejobávanější chirurgickou komplikací po TxL je krvácení do operační rány, časná trombóza arterie nebo žíly štěpu, vzácná není ani tzv. lymfokéla (porucha odtoku lymfy na straně operační rány, kolekce tekutiny lze prokázat sonograficky). Netěsnost vývodných močových cest (leak) s únikem moči do operačního pole je další, naštěstí vzácnou komplikací. Infekce v operační ráně pacienta ohrožuje sepsí a selháním štěpu. Vezikoureterální reflux (VUR) u pacientů po transplantaci je poměrně častý a zvyšuje riziko pyelonefritidy štěpu. Zda VUR představuje riziko pro pozdější špatnou funkci štěpu a selhání štěpu, není zcela jasné.

Hypertenze patří mezi nejčastější komplikace po TxL u dospělých i dětí (80–90 % případů). Hypertenze je jedním z významných rizikových faktorů pro vznik chronické dysfunkce štěpu a resp. selhání štěpu – u pacientů s hypertenzí se funkce štěpu zhoršuje rychleji, je u nich i vyšší kardiovaskulární morbidita (hypertrofie levé komory srdeční) a mortalita. Příčinou hypertenze jsou jednak vlastní selhané ledviny, dále zejména imunosupresiva (kortikoidy, kalcineurinové inhibitory), poškození štěpu, obezita, stenóza arterie štěpu.

Infekční komplikace: dlouhodobé podávání imunosupresiv významně zvyšuje pravděpodobnost infekce bakteriálními i virovými nebo parazitárními onemocněními. Nejčastější jsou infekce močových cest, nejobávanější jsou oportunní herpetické infekce (CMV, EBV), v poslední době se objevila nová infekce polyomavirem BK. Před zařazením do programu se děti proto mají očkovat proti hepatitidě B, varicele (pokud ji pacient už neprodělal). Infekce cytomegalovirem je obávanou komplikací při negativitě sérologického nálezu příjemce a pozitivním nálezu dárce štěpu. Bohužel většina kadaverózních dárců je

CMV-pozitivních a to u CMV-negativních dětských příjemců zvyšuje riziko vzniku CMV infekce po TxL. Dnes se standardně používá při inkompatibilitě mezi dárcem a příjemcem (dárce CMV pozitivní a příjemce CMV negativní) několikaměsíční profylaktické podávání CMV specifických virostatik (val/acyclovir, val/ganciclovir).

Proteinurie: relativně novým rizikovým faktorem pro dlouhodobého selhání štěpu je, stejně jako u chronických nefropatií vlastních ledvin, proteinurie, která se vyskytuje u 50–80 % pacientů po TxL. Příčinou bývá nejčastěji chronická dysfunkce štěpu, chronická rejekce, nekontrolovaná hypertenze, u dětí s fokálně-segmentální glomerulosklerózou (FSGS) může být projevem rekurence FSGS ve štěpu. Léčba se řídí stejnými principy jako antiproteinurická terapie nefropatií vlastních ledvin, u dětí s rekurencí FSGS bývá léčbou první volby plazmaferéza.

Malignity: výskyt malignit u dětí po TxL je oproti zdravé dětské populaci zvýšený (1–5 %), nejčastějšími malignitami jsou lymfoproliferativní onemocnění, většinou asociované s chronickou primární infekcí EBV. Léčbou je snížení imunosuprese a cytostatická léčba. V případě časného záchytu malignity je prognóza dětí s potransplantačními malignitami dobrá, většinu se podaří vyléčit, často i bez ztráty funkce štěpu.

14.13 Dlouhodobé výsledky transplantací ledvin u dětí

Dlouhodobé přežití štěpů a pacientů v transplantačním programu u dospělých i dětí představuje stále velkou výzvu v oblasti transplantační medicíny. Po TxL dnes přežívá první rok po výkonu více než 95 % dětí, 5 let více než 90 % dětí, nejčastějšími příčinami úmrtí dětí po TxL jsou kardiovaskulární příhody a infekce.

Zlepšuje se významně i přežití štěpů – po 1 roce funguje asi 90 %, resp. 80 % ledvin od živých, resp. kadaverózních dárců, po 5 letech je to asi 80 %, resp. 70 %. Střední doba přežití transplantovaných ledvin je v současné době asi 15 let.

14.14 Psychosociální aspekty léčby dětí s CHSL

Zdravotníci si musejí uvědomit, že cílem aktivní léčby CHSL u dětí dialýzou a transplantací je nejen udržet pacienta při životě a nahradit nebo alespoň částečně upravit jeho fyziologické funkce, zbavit jej obtížných symptomů, ale umožnit mu alespoň slušnou, i když často ne úplně dokonalou integraci do společnosti. Nejrizikovější skupinou pacientů po TxL jsou adolescenti, jejich výsledky přežívání transplantovaných ledvin jsou výrazně horší než u prepubertálních dětí a dokonce horší než u dříve velmi rizikových dětí nejnižších věkových skupin 2–5 let. Jednoznačným důvodem pro tyto špatné výsledky je častý výskyt non-compliance adolescentů s léčebnými doporučeními, zejména non-compliance s užíváním imunosupresiv. Problematice non-compliance u adolescentů po transplantaci se v posledních letech věnuje velká pozornost. Je už dlouho známo, že non-compliance představuje nejvýznamnější důvod rejeckí ve věku 15–20 let, které končí selháním štěpu. Převládá názor, že non-compliance adolescenta, u kterého nastala irreverzibilní rejekce

a selhání štěpu, by neměl být znovu transplantován až do doby, kdy bude zaručena dobrá spolupráce pacienta s léčebnými doporučeními, což může být až v dospělém věku.

14.15 Předání adolescentního pacienta do péče střediska pro dospělé

To je dalším vyloženě rizikovým faktorem pro osud transplantované ledviny při transferu z pediatrického střediska na středisko pro dospělé. Ukazuje se, že riziko stoupá u pacientů, kteří nemají dobré rodinné zázemí nebo mají problémy s non-compliance. Po předání na dospělé pracoviště selhává do 3 let 15–30 % štěpů, což je asi 2x vyšší riziko než před předáním.

Závěr: Přes všechny úspěchy v léčbě dětí a dorostu se závažnými poruchami funkce ledvin, včetně dialýzy a transplantace, představuje chronické selhání ledvin stále výzvu moderní pediatrie. Všichni, kdo se podílejí na diagnostice a léčbě těchto pacientů, musejí mít na mysli, že cílem našeho snažení není pouze odvrátit smrt pacienta v urémii, ale umožnit jemu a jeho blízkým zařazení do rodiny, možnost dalšího vzdělání s přípravou na samostatný život. Jen to umožní těmto nemocným později integraci do společnosti. Optimálním způsobem léčby chronického selhání ledvin je tedy u dětí a mladistvých transplantace ledviny.

15 Hypertenze u dětí a dospívajících

(Tomáš Seeman)

15.1 Úvod

Arteriální hypertenze patří mezi nejdůležitější **rizikové faktory kardiovaskulárních onemocnění** (infarkt myokardu, cévní mozková příhoda, srdeční selhání), která jsou na prvním místě v příčinách úmrtí u dospělých pacientů v rozvinutých státech. Také v dětském věku je hypertenze spojena se zvýšenou kardiovaskulární morbiditou v obecné populaci i se zvýšenou kardiovaskulární mortalitou v populacích chronicky nemocných dětí, např. s chronickým selháním ledvin. Hypertenze je také jedním z nejdůležitějších rizikových faktorů progresu chronických onemocnění ledvin, tj. hypertenzní děti dospějí do stadia chronického selhání ledvin s nutností léčby dialýzou a transplantací dříve než děti normotenzní.

15.2 Definice hypertenze u dětí

Krevní tlak se mění s růstem dětí, a proto je pro definici hypertenze u dětí nutné používat percentilové grafy a nikoliv jednu absolutní hodnotu TK jako u dospělých. Hypertenze je v dětském věku definována jako TK $\geq 95.$ percentilu pro dané pohlaví, věk a výšku dítěte změřený při 3 různých měřeních v určitém časovém odstupu. Hodnoty TK v pásmu mezi 90.–95. percentilem jsou nazývány vysoký normální TK (v americké literatuře prehypertenze). Normální TK je hodnota TK pod 90. percentilem.

15.3 Grading hypertenze

Podle závažnosti se dělí na hypertenzi 1. stupně (TK v rozmezí od 95. percentilu do 5 mm Hg nad 99. percentil) a 2. stupně (TK přesahuje o více než 5 mm Hg 99. percentil, pro orientaci podle 95. percentilu se jedná o TK přesahující o cca 12 mm Hg 95. percentil). Percentilové grafy pro interpretaci hodnot TK jsou součástí zdravotního a očkovacího průkazu dítěte.

15.4 Měření krevního tlaku

Při měření TK je nutné dodržovat především tyto **standardní** podmínky: 1) auskultace zůstává doporučovanou metodou měření TK, standardním tlakoměrem **rtuťový** tonometr,

Tab. 6: Přehled manžet k měření krevního tlaku u dětí a dospívajících

Název manžety	Obvod paže	Šířka gumové části manžety = 40 % obvodu paže
novorozenecká	7–13 cm	4 cm
kojenecká	12–20 cm	6 cm
dětská	17–26 cm	9 cm
dospělá	24–32 cm	12 cm
široká dospělá	32–42 cm	15 cm
stehenní dospělá	41–45 cm	19 cm

výjimku tvoří kojenci, u kterých se doporučují oscilometrické přístroje. Pokud je oscilometrickým tlakoměrem naměřena zvýšená hodnota TK, musí být tato hodnota ověřena rtuťovým tlakoměrem. 2) výběr manžety se řídí **podle obvodu paže**, šířka manžety musí být přibližně 40 % obvodu paže (tab. 6), 3) TK má být měřen standardně na **pravé** horní končetině, 4) TK se měří **vsedě**, po 3–5 minutách **zklidnění** dítěte. Kromě příležitostného měření TK v ordinaci lékaře existuje ještě **ambulantní 24hodinové monitorování TK** (ABPM – ambulatory blood pressure monitoring). Indikacemi pro ABPM v pediatrii jsou diagnostické (potvrzení skutečné hypertenze před zahájením antihypertenzní farmakologické léčby – vyloučení „hypertenze“ bílého pláště, děti s chronickými onemocněními ledvin, děti s diabetes mellitus 1. typu, děti po transplantaci ledviny, jater nebo srdce), léčebné (refrakterní hypertenze, zhodnocení léčebné kontroly TK u dětí s hypertenzním poškozením cílových orgánů, symptomy hypotenze při léčbě) a ostatní (vědecko-výzkumné účely, autonomní dysfunkce, podezření na katecholaminu produkující tumory).

15.5 Prevalence hypertenze u dětí

V dětském věku se výskyt arteriální hypertenze pohybuje kolem 1 %. V posledních letech se objevují zejména v USA studie, které uvádějí prevalenci hypertenze 2–3 %, což je dáno zejména narůstajícím výskytem nadváhy a obezity a s nimi spojeným zvýšením TK.

15.6 Klinické projevy hypertenze

Hypertenze u dětí může být asymptomatická (nejčastěji u starších dětí a adolescentů, pokud není těžká), kdy bývá náhodným nálezem při preventivních prohlídkách u praktického lékaře pro děti a dorost. U dětí s těžšími formami hypertenze jsou klinické projevy častější, jedná se zejména o bolesti hlavy, epistaxi, únavu nebo zvýšené pocení. Zvláštní kapitolou jsou novorozenci a kojenci, u nichž se hypertenze projevuje téměř vždy symptomaticky, příznaky jsou nespecifické, závažnější a někdy i život ohrožující (neklid, zvýšená iritabilita, problémy s krmením, neprospívání, cyanóza, syndrom respirační tísně, křeče nebo srdeční selhání).

15.7 Příčiny hypertenze u dětí

Podle etiologie rozdělujeme hypertenzi (HT) na **primární** (esenciální) a **sekundární**. Příčina **primární** hypertenze je multifaktoriální, hraje v ní roli jak vlivy endogenní (dědičná dispozice), tak exogenní (zejména strava a pohybové aktivity, tj. životní styl). Diagnózu primární hypertenze můžeme u dítěte stanovit až po vyloučení sekundární hypertenze. U menších dětí převažují sekundární formy HT, u adolescentů již převažuje primární hypertenze. Podíl primární hypertenze na celkovém výskytu hypertenze tedy stoupá s věkem dítěte, obecně platí, že čím je dítě mladší a čím závažnější je hypertenze, tím pravděpodobnější je sekundární forma hypertenze. Sekundární HT může být **renoparenchymatózní** (60–80 % sekundárních forem, zejména refluxová nefropatie, glomerulonefritidy, dysplastické nebo polycystické ledviny), **renovaskulární** (cca 1–5 %, nejčastěji na podkladě fibromuskulární dysplázie), **kardiovaskulární** (1–5 %, nejčastěji koarktace aorty) nebo **endokrinní** (1–5 %, např. feochromocytom, Cushingův syndrom, hyperaldosteronismus, hyperthyreóza). Ostatní příčiny jsou méně časté (např. onemocnění CNS, HT navozená léky). Výskyt jednotlivých forem hypertenze je dán zejména věkem dítěte, proto jsou v tab. 7 uvedeny nejčastější příčiny hypertenze podle jednotlivých věkových kategorií dětí.

Tab. 7: Nejčastější příčiny hypertenze podle jednotlivých věkových kategorií dětí

Věková skupina dítěte	3 nejčastější příčiny hypertenze
novorozenci a kojenci:	trombóza renální arterie nebo vény
	kongenitální onemocnění ledvin
	koarktace aorty
předškolní děti (1–6 let)	renoparenchymatózní
	renovaskulární
	koarktace aorty
mladší školní děti (6–10 let)	renoparenchymatózní
	renovaskulární
	primární
starší školní děti a adolescenti (11–18 let)	primární
	renoparenchymatózní
	léky indukovaná

15.8 Vyšetřovací postup u dítěte s naměřeným zvýšeným TK

Při vyšetřování dítěte s naměřeným zvýšeným TK máme 4 hlavní cíle:

1. Potvrdit nebo vyloučit **trvalé** zvýšení TK a zjistit **závažnost** hypertenze (opakovaným měřením příležitostného TK v ordinaci nebo provedením ABPM, jež indikujeme zejména pokud máme podezření na „hypertenzi bílého pláště“, tj. zvýšený TK v ordinaci lékaře, ale normální TK mimo zdravotnické prostředí, která se vyskytuje asi u 30 % dětí se zvýšeným TK v ordinaci).

Tab. 8: Bazální vyšetření u dítěte s hypertenzí – musejí být provedena u všech dětí s hypertenzí

<p>Moč</p> <ul style="list-style-type: none"> • moč chemicky a močový sediment • mikroalbuminurie
<p>Krev</p> <ul style="list-style-type: none"> • krevní obraz • elektrolyty v séru, urea, kreatinin, kyselina močová • triglyceridy, celkový cholesterol, HDL-cholesterol • LDL-cholesterol • glykémie
<p>Ultrazvuk ledvin</p>
<p>Echokardiografie</p>

2. Odhalit nebo vyloučit **sekundární** formy hypertenze (rozsah vyšetření zaměřených na odhalení sekundárních forem hypertenze závisí kromě závažnosti hypertenze také na věku dítěte (tab. 6), bazální vyšetření však (tab. 8) musejí být provedena u všech dětí s hypertenzí bez ohledu na tíži hypertenze a věk dítěte).

3. Zjistit případné **hypertenzní postižení cílových orgánů** (zejména na hypertrofie levé komory srdeční vyšetřená echokardiografií a mikroalbuminurii jako časnou známku hypertenzního postižení ledvin).

4. Hledat **ostatní rizikové faktory** kardiovaskulárních onemocnění a jiná závažná onemocnění, která mají vztah k hypertenzi (zejména obezita, pozitivní rodinná anamnéza hypertenze nebo kardiovaskulární morbidity nebo mortality, hyperlipidémie, kouření a nedostatek pohybové aktivity).

Ke splnění těchto 4 cílů je nezbytné u každého dítěte s hypertenzí odebrat pečlivě anamnézu a provést fyzikální, laboratorní a přístrojová vyšetření.

15.9 Laboratorní a přístrojové vyšetření

Rozsah vyšetření je individuální a závisí zejména na věku dítěte a závažnosti hypertenze a dále pak na přítomnosti příznaků svědčících pro primární nebo sekundární hypertenzi. Při indikaci vyšetřovacích metod používáme tzv. **stupňovitý postup**. V prvním stupni provádíme **bazální** vyšetření, která musejí být provedena u **všech** dětských pacientů s trvalou hypertenzí bez ohledu na její tíži a věk dítěte. U vybraných pacientů, u nichž máme z výše TK, věku dítěte, anamnézy, fyzikálního vyšetření nebo z výsledků bazálních vyšetření podezření na sekundární formu hypertenze, provádíme ve 2. stupni některá ze **speciálních** vyšetření (např. scintigrafie ledvin, angiografie renálních arterií).

15.10 Léčba a její cíl

1. Normalizace výšky krevního tlaku – tj. snížení krevního tlaku do normálních hodnot, tj. pod 90. percentil u dětí bez chronického onemocnění ledvin; u dětí s chronickým onemocněním ledvin bez proteinurie je doporučováno snížení TK pod 75. percentil a u dětí s proteinurickým chronickým onemocněním ledvin dokonce pod 50. percentil, protože se ve studii ESCAPE prokázalo, že snížením TK pod 50., resp. 75. percentil lze u dětí s chronickým onemocněním ledvin zpomalit progresi ledvinného onemocnění do

stadia chronického selhání ledvin a tím oddálit i o několik let nutnost zahájení léčby dialýzou nebo transplantací.

2. Druhým cílem léčby hypertenze je **prevence vzniku nebo normalizace (regrese) hypertenzního poškození cílových orgánů** (jako jsou zejména hypertrofie levé komory srdeční, mikroalbuminurie nebo hypertenzní angiopatie sítnice) a tím snížení kardiovaskulární morbidity a mortality spojené s HT.

Pokud se jedná o **sekundární** hypertenze, snažíme se vždy o **léčbu kauzální** (např. angioplastiku u stenózy renální arterie, nefrektomie hypo- až afunkční dysplastické ledviny). V případě léčby hypertenze **primární** se zaměřujeme kromě normalizace krevního tlaku i na ovlivnění rizikových faktorů, které mají vliv na výši krevního tlaku (obezita, nedostatek pohybové aktivity a nesprávné stravovací návyky).

Léčba hypertenze zahrnuje nefarmakologickou a farmakologickou léčbu.

15.10.1 Nefarmakologická léčba

Musí být zahájena u všech dětí s hypertenzí – tj. TK \geq 95. percentilem a také všech dětí s vysokým normálním TK (tj. mezi 90.–95. percentilem).

V nefarmakologických opatřeních by mělo být pokračováno i v době, kdy musí být zahájena farmakologická léčba, neboť pozitivně ovlivňují ostatní rizikové faktory (obezita, dyslipidémie). Nefarmakologická léčba zahrnuje **redukcí nadváhy/obezity, redukcí přívodu soli (sodíku) ve stravě, dostatek pravidelné fyzické aktivity**.

Redukce nadváhy: tělesná hmotnost koreluje pozitivně s hodnotami TK a je jedním z hlavních determinant hypertenze u dětí. Obézní děti mají vyšší TK a tedy i vyšší výskyt hypertenze. Redukcí nadváhy je možné docílit **poklesu systolického i diastolického TK** u dospělých i dětí s HT.

Redukce příjmu soli ve stravě: většina studií prokázala příznivý účinek redukce příjmu soli na redukcí TK, přičemž nebyly prokázány žádné nežádoucí účinky mírného omezení soli. Nejnovější doporučení doporučují omezit příjem sodíku na 1,2 g/den (tj. 3 g soli/den), tj. 50 mmol/den u dětí 4–8 letých a na 1,5 g/den (tj. 3,7 g soli/den), tj. 62 mmol/den u dětí starších 8 let.

U dospělých je doporučováno snížit příjem soli pod 100 mmol sodíku/den (tj. 6 g soli/den). S ohledem na to, že většinu soli (až 80 %) přijmeme ve formě již připravených pokrmů, je třeba se zaměřit zejména na omezení konzumace již hotových potravin s vysokým obsahem soli (např. brambůrky, jídla typu „fast food“, polévky v prášku, konzervované potraviny, uzeniny, sýry).

Dostatek ovoce, zeleniny a nízkotučných mléčných výrobků (tzv. DASH dieta) potence antihypertenzní účinek diety s omezením soli a může i sama vést k poklesu TK i bez omezení příjmu soli nebo redukcí nadváhy.

Zvýšená pohybová aktivita: zvýšení pohybové aktivity a tím fyzické zdatnosti koreluje nepřímo úměrně s hodnotami krevního tlaku u dospělých i dětské populace. Zlepšením fy-

zické zdatnosti tedy dochází k poklesu TK. Doporučují se aktivity dynamického charakteru (rychlá chůze, běh, jízda na kole, plavání), alespoň 3x týdně 3/4 hodiny.

15.10.2 Farmakologická léčba

Farmakologická léčba musí být zahájena u všech dětských hypertonií se symptomatickou hypertenzí, sekundární hypertenzí, hypertenzí provázenou již postižením cílových orgánů, diabetem 1. i 2. typu a jakoukoliv hypertenzí přetrvávající i přes nefarmakologickou léčbu (cca 6–12 měsíců).

U dětí je v současné době možné v léčbě hypertenze použít 5 skupin antihypertenziv: 1) diuretika, 2) beta-blokátory, 3) inhibitory angiotenzin-konvertujícího enzymu (ACE-inhibitory), 4) blokátory kalciových kanálů a nově 5) blokátory angiotenzinového receptoru.

Protože neexistují žádné srovnávací studie mezi různými skupinami léku, je výběr léku pro iniciační léčbu ponechán na ošetřujícím lékaři – je možné použít antihypertenzivum z kterékoliv skupiny. Výjimku tvoří některá onemocnění, zejména chronická onemocnění ledvin, u kterých je prokázán příznivější účinek ACE-inhibitorů a blokátorů angiotenzinového receptoru (renoprotektivní účinek a antiproteinurický účinek) lékem první volby u dětí s chronickým onemocněním ledvin jsou tedy ACE-inhibitory nebo blokátory angiotenzinového receptoru.

15.11 Prognóza dětí s hypertenzí

Dítě s neléčenou primární hypertenzí se stane hypertenzním dospělým se všemi riziky plynoucími z hypertenze pro kardiovaskulární systém a ledviny. Všechny děti s primární hypertenzí je tedy nutné léčit. Léčba dítěte s hypertenzí vede ke snížení výskytu kardiovaskulární morbidity (zejména k redukci hypertrofie levé komory srdeční a mikroalbuminurie) a ke zpomalení progresu chronických onemocnění ledvin jakékoliv etiologie.

15.12 Dispenzarizace dětí s hypertenzí

Děti s mírnou asymptomatickou primární hypertenzí zjištěnou při preventivní prohlídce u praktického lékaře pro děti a dorost (PLDD) jsou dispenzarizovány (bazální vyšetření a nefarmakologická léčba primární hypertenze) u PLDD. Děti s hypertenzí těžkou, symptomatickou, sekundární nebo s postižením cílových orgánů jsou dispenzarizovány v příslušné odborné ambulanci (nefrologické, kardiologické nebo endokrinologické) nebo jsou hospitalizovány v případě dětí s hypertenzní krizí (speciální cílená vyšetření, kauzální a farmakologická léčba).

Závěr: každé dítě s hypertenzí musí být pečlivě vyšetřeno a léčeno, hlavním cílem vyšetření je odhalení příčiny hypertenze, cílem léčby je snížení TK a zároveň prevence nebo léčba již vzniklého hypertenzního postižení cílových orgánů, zejména srdce a ledvin.

16 Urodynamické vyšetření v dětském věku a poruchy funkce močového měchýře

(Jakub Zieg)

Urodynamické vyšetření se provádí u dětí s onemocněním močového měchýře a vývodného močového systému. Jeho širší využití v dětské populaci přispělo k lepšímu pochopení dysfunkce dolních močových cest. Význam urodynamiky spočívá nejenom v diagnostice, ale i ve sledování efektu léčby, nutno však dodržovat správné indikace tohoto vyšetření a nezatěžovat děti nadbytečným invazivním procedurám.

16.1 Indikace urodynamického vyšetření:

1. Dysfunkce dolních cest močových spojená s významnou hypertrofií močového měchýře, vezikoureterálním refluxem nebo poškozením horních vývodných močových cest.
2. Denní inkontinence, která pacienta obtěžuje a nereaguje na konzervativní léčbu.
3. Symptomatictí pacienti s podezřením na skrytou neuropatii.
4. Někteří pacienti s perzistující enurézou a recidivujícími infekcemi močových cest.

Kompletní urodynamické vyšetření není vhodné provádět iniciálně u pacientů s primární enurézou, indikací je podezření na závažnější postižení dolních močových cest. Před urodynamikou je nutné pečlivě odebrat anamnézu dítěte, určit předpokládanou poruchu vývodných močových cest a zaměřit se na pátrání po organické příčině obtíží pacienta.

Urodynamické vyšetření u dětí vyžaduje dostatek času a trpělivosti na straně lékaře i pacienta. Před vyšetřením je nutno vyloučit močovou infekci provedením močové kultivace, abychom předešli mylné interpretaci výsledků. Dále bychom měli mít k dispozici vyplněnou pitnou a mikční kartu, která nám podá základní informace o příjmu tekutin, četnosti mikce i jednotlivých porcích moči, navíc slouží i ke hodnocení efektu léčby.

Hlavní dvě vyšetření, která provádíme v rámci urodynamiky, jsou **uroflowmetrie** a **plnicí cystometrie**.

16.2 Uroflowmetrie

Při uroflowmetrii se dítě vymočí do sběrné nádoby, průtokoměr zaznamená průměrný a maximální průtok moči, objem mikce, dobu močení a sestrojí křivku závislosti průtoku moči na čase. Vhodné je i současné vyšetření EMG záznamu aktivity svalů dna pánevního. Výhodou uroflowmetrie je neinvazivita a poměrně snadné provedení, nevýhodou je obtížné hodnocení vzhledem k tomu, že normální hodnoty průtoku moči u dětí vztahované k věku a pohlaví jsou jen orientační. Souvislý proud moči vytváří normální tvar křivky, některé patologie na úrovni močového měchýře podmiňují patologický tvar křivky, např. plošší křivka u obstrukce ústí močového měchýře nebo křivka při přerušované mikci, která může odrážet detruzoro-sfinkterickou dyssynergii. Toto vyšetření nám navíc umožní také identifikovat pacienty, kteří potřebují další vyšetření.

16.3 Plnicí cystometrie

Jde o vyšetření, při kterém je dítěti zaveden dvoukanalový močový katetr k plnění měchýře fyziologickým roztokem a k měření intravezikálního tlaku a dále rektální katetr k detekci intraabdominálního tlaku. Takto můžeme měřit nepřímo detruzorový tlak, který je dán rozdílem mezi intravezikálním a abdominálním tlakem. Při plnicí cystometrii během plnění zjišťujeme aktuální abdominální a intravezikální tlak, senzitivitu a aktivitu detruzoru, kapacitu a compliance močového měchýře. Senzitivita detruzoru se hodnotí na základě subjektivního vnímání, kdy pacient udává míru nucení na močení od prvního pocitu do maximální náplně. Aktivita detruzoru je dána monitorováním intravezikálního tlaku, za patologické jsou považované neinhibované kontrakce detruzoru při nízké náplni močového měchýře. Kapacita měchýře změřená se srovnává s předpokládanou maximální kapacitou, kterou lze stanovit výpočtem podle vzorce $(\text{věk} \times 30) + 30$. Poddajnost (compliance) je dána vztahem změny detruzorového tlaku a změny intravezikálního objemu. Nejkomplexnější informaci o vývodných močových cestách nám podává vyšetření videourodynamické – kombinace plnicí cystometrie se zobrazením urodynamických poměrů pomocí rentgenů. Provádění těchto vyšetření je vhodné u komplexních urologických onemocnění, kdy potřebujeme znát funkční i anatomické zhodnocení urotraktu a je plně v rukou zkušeného urologa věnujícího se této problematice.

16.4 Fyziologie a patofyziologie mikce

Močový měchýř má 2 hlavní funkce: jímací – slouží jako nízkotlaký rezervoár moči, expulzivní – má schopnost se vyprázdnit ve vhodný čas.

Stěna močového měchýře je tvořena 3 vrstvami: zevní – adventicie, střední – detruzor (hladká svalovina), vnitřní – epitel.

Činnost dolních močových cest je řízena centrálním nervovým systémem cestou somatických, parasympatických i sympatických nervů. Parasympatické nervy ze segmentů S2-4 působí kontrakci detruzoru a relaxaci hladké svaloviny vnitřního svěrače. Sympatic-

ké nervy ze segmentů Th10-11 v plnicí fázi navozují relaxaci detruzoru, kontrakci baze močového měchýře a uretry. Pudendální somatické nervy ze segmentu S3-4 působí kontrakci zevního příčně pruhovaného svěrače. Četné receptory ve stěně močového měchýře poskytují aferentní informaci, tyto impulsy jsou postupně přenášeny až do mozkové kůry. Z mozkové kůry vedou inhibiční dráhy, jejichž aktivace potlačuje efekt parasympatiku. V plnicí fázi dochází k aktivaci sympatiku a tím k relaxaci detruzoru a kontrakci baze močového měchýře. Stimulace pudendálních motoneuronů vede ke kontrakci zevního sfinkteru uzavírající vývodnou část měchýře. Při plnění vysílají aferentní mechanoreceptory signály míchou do pontinního mikčního centra v mozkovém kmeni, odkud vedou inhibiční signály k pudendálním motoneuronům s následnou relaxací zevního sfinkteru a rozvojem vyprazdňovací fáze. Parasympatická stimulace detruzoru vede ke kontrakci detruzoru a inhibice sympatiku cestou hypogastrických nervů navodí relaxaci krčku měchýře. Mikční pontinní centrum je ovlivňováno signály z vyšších center nervové soustavy. Vývoj kontroly močového měchýře se vyvíjí od mimovolního vyprazdňování měchýře v kojeneckém věku až do plné kontroly ve věku 5–7 let.

16.5 Poruchy funkce močového měchýře

International Children's Continence Society (ICCS) rozděluje onemocnění do 2 základních kategorií – noční inkontinence a denní inkontinence. Z hlediska etiologie můžeme dále rozlišovat neurogenní poruchy s postižením centrálního nebo periferního nervového systému a neneurogenní poruchy bez zjištěné léze nervového systému. Onemocnění močového měchýře s poruchou vyprazdňování střeva nazýváme dysfunkční eliminační syndrom.

Nomenklatura a definice některých symptomů podle ICCS. Denní frekvence mikce: 8 a více mikcí během dne je hodnoceno jako zvýšená mikční frekvence, 3 a méně denních mikcí je považováno za sníženou mikční frekvenci. Inkontinence: nekontrolovaný únik moči – kontinuální/intermitentní.

Urgence: náhlá a neočekávaná potřeba močení.

Nykturie: noční mikce spojená s probuzením.

Zadržování moči: manévry vedoucí k odkladu mikce.

Denní inkontinence: je definována jako únik moči alespoň 1x za 14 dní. Její incidence s věkem klesá. Do této skupiny řadíme hyperaktivní měchýř, hypoaktivní měchýř, dysfunkční mikci a další.

Hyperaktivní měchýř: toto onemocnění je podmíněno hyperaktivitou detruzoru a je druhým nejčastějším postižením močového měchýře u dětí. Jeho prevalence klesá s věkem. Během plnění měchýře dochází ke vzniku nekontrolovaných kontrakcí detruzoru a pacienti to pocítují jako časté výrazné nucení na močení – urgenci. Při oddalování mikce používají děti různých zadržovacích manévrů. Pacienti typicky močí často malé objemy a může docházet i k únikům moči. Opakované izometrické kontrakce detruzoru vedou

k jeho hypertrofii, což může dále vést ke snížené kapacitě močového měchýře. Vysoké detruzorové tlaky jsou také spojené s vyšší incidencí vezikouretrálního reflexu. U těchto pacientů byl také zjištěn větší výskyt zácpy. Léčba spočívá v zavedení močení v pravidelných časových intervalech, z léků se využívají anticholinergika, nutná je také v některých případech účinná terapie zácpy. Z diety vynecháváme látky dráždivé močový měchýř – kofein, aspartam a perlivé nápoje.

Hypoaktivní měchýř: děti, které odkládají mikci, mohou trpět rozvojem hypoaktivního měchýře. Obvykle se jedná o pacienty se sdruženými psychickými obtížemi. Tato porucha postihuje častěji dívky. Výrazná distenze močového měchýře vede ke snížení, eventuelně vymizení kontrakcí detruzoru. Tito pacienti si obvykle pomáhají při mikci různými manévry zvyšujícími nitrobřišní tlak. Po mikci ve velkokapacitním měchýři zůstává významné postmikční reziduum. Léčba spočívá v behaviorálních opatřeních, v některých případech se provádí intermitentní katetrizace.

Giggle inkontinence je definována jako mimovolní kompletní vyprázdnění močového měchýře při smíchu. Etiologie této poruchy není známa, vyskytuje se častěji u dívek. Zvažuje se detruzorová hyperaktivita, spontánní aktivace pontinního mikčního centra nebo kataplexie vedoucí ke svalové hypotonii. Léčebně se využívají anticholinergika, biofeedback, nově též stimulans metylfenidát.

Stresová inkontinence se projevuje mimovolním únikem moči spojeným s aktivitami, které zvyšují nitrobřišní tlak – např. kašel, fyzická námaha, zvedání předmětů. Častěji se vyskytuje u dívek. Je podmíněna nedostatečností vnitřního sfinkteru, sníženou funkcí svalů pánevního dna s následnou hypermobilitou krčku močového měchýře. Léčba je obvykle chirurgická.

Postmikční umočování je poměrně časté v dětském věku. Projevuje se únikem několika kapek moči po ukončené mikci u kontinentních dětí. U dívek je často příčinou vaginální influx. Pacientky mohou mít dysurické obtíže a lokální nález podrážděné kůže. Vhodné je dívkám doporučit při mikci abdukci kolen jako prevenci vaginálního influxu, eventuelně manuální roztažení labií při mikci.

Neneurogenní neurogenní měchýř (Hinmanův syndrom) představuje závažnou poruchu močového měchýře, která je podmíněna detruzoro-sfinkterickou dyssynergií. Mezi příznaky patří denní a noční pomočování spolu s nekompletním vyprázdněním močového měchýře. Urodynamické vyšetření obvykle odhalí hyperaktivní méně poddajný měchýř s detruzoro-sfinkterickou dyssynergií a významné postmikční reziduum. Mezi další příznaky patří často zácpa, enkopréza, recidivující infekce močových cest, poruchy chování, úzkost a deprese. Toto onemocnění predisponuje ke vzniku močových infekcí a chronické renální insuficience. Neurologické vyšetření je normální. Neneurogenní měchýř může být vrozený, častěji je však získaný např. při sexuálním zneužívání nebo v rodinách s patologickým psychosociálním pozadím. Léčba spočívá v účinné léčbě zácpy (strava s vysokým obsahem vlákniny, laxativa) a vhodná je též rehabilitace svalů pánevního

dna. Velmi účinnou terapeutickou metodou je biofeedback – metoda založená na náviku volní kontroly svalů pánevního dna, děti mají navíc zpětnou vizuální vazbu v podobě počítačové animace. Z léků se používají anticholinergika k inhibici kontrakcí detruzoru, dále alfa blokátory schopné navodit relaxaci detruzoru a vnitřního sfinkteru. Profylaktická antibiotika mají svoji úlohu v prevenci infekci močových cest. V některých případech se přistupuje k intrasfinkterické injekci botulotoxinu s pozitivním efektem na zvětšení kapacity močového měchýře a snížení hyperreflexie detruzoru. V závažných případech je indikovaná sakrální neuromodulace elektrickou stimulací S3 míšního kořenu nebo čistá intermitentní katetrizace. U těžkých poruch je nutno stav řešit chirurgicky, obvykle se provádí augmentace měchýře.

Primární dysfunkce krčku močového měchýře: tato porucha je definována jako opožděné nebo nekompletní otevření krčku měchýře při mikci u dětí s normální funkcí sfinkteru a svalů pánevního dna. Příznaky zahrnují prodloužený čas k zahájení mikce, zvýšenou mikční frekvenci, urgence, slabý proud moči, pánevní bolest, porucha se může též manifestovat jako noční enuréza. Léčebně se užívají alfa blokátory.

17 Noční pomočování

(Jiří Dušek)

17.1 Úvod

Noční pomočování sužuje lidstvo po tisíciletí. První dochovaný písemný záznam o nočním pomočování pochází z roku 1550 před n. l. Po celou dobu se hledaly prostředky, které by nepříjemný problém vyléčily. Noční pomočování nepříznivě ovlivňuje nejen psychický vývoj dítěte, jeho sociální postavení, ale i vztahy v rodině a pro rodinu znamená značnou finanční zátěž. Část neléčených dětí se pomočuje i v dospělém věku.

17.2 Definice enurézy

Podle „International Consultation on Incontinence (ICI)“ se za enurézu považuje nedobrovolný únik moči v noci u dětí starších než 5 let, který je častější než 2x za měsíc.

17.3 Incidence, frekvence enurézy

Pomočování u dětí starších 5 let je časté. Ve Velké Británii se pravidelně pomočuje asi 750 000 dětí starších 7 let a mladých dospělých, v USA je to 5–7 000 000 dětí. Yeung zjistil, že se v 5 letech pomočuje 16,1 % dětí (20,7 % chlapců a 10,8 % dívek), ve věku 9 let se pomočuje 3,1 % dětí a v 19 letech 2,2 % populace. Frekvence enurézy je podobná ve všech státech, bez rozdílů národností a ras, chlapci se pomočují častěji než dívky. V dospělém věku se pomočuje asi 0,5–3 % populace.

17.4 Typy enurézy

Enurézu můžeme rozdělit na primární a sekundární. Sekundární enuréza se objeví po suchém intervalu delším než 6 měsíců. Podstatné je zjistit, jestli se u dítěte jedná o enurézu monosymptomatickou nebo non-monosymptomatickou. Při monosymptomatické dítě nemá žádné jiné potíže nebo příznaky. Pokud má dítě např. urgence, časté močení malých porcí, zácpu apod. je pravděpodobné, že se bude jednat o dysfunkci močového měchýře, poruchu inervace močového měchýře a střeva apod.

17.5 Etiologie enurézy

Byly prokázány genetické příčiny enurézy, pozorován jak AD tak i AR způsob dědičnosti (Gen Enur I. lokalizován na 13q, Enur 2 na 12q, Enur III. na 22q, ale byly nalezeny i další podezřelé lokusy na 8q a 4p). Pokud se v rodině enuréza nevyskytuje, dítě se pomočuje,

protože má noční polyurii (nedostatečná sekrece ADH v průběhu noci), má malou kapacitu močového měchýře nebo má poruchu probouzení. Yeung prokázal, že děti s enurézou mají sníženou kvalitu spánku (změní se hloubka spánku, porucha REM fáze a dochází ke spánkové deprivaci). To je způsobeno opakovanými stahy naplněného močového měchýře.

17.6 Máme léčit noční pomočování?

V minulosti se enuréza považovala za neškodnou záležitost i proto, že každoročně dojde k spontánnímu ústupu enurézy u 15 % dětí. Studie ukázaly, že enuréza není tak bezvýznamná a benigní záležitost, za jakou byla dříve považována. U cca 1/10 dětí pomočujících se v 5 letech přetrvává enuréza i v dospělosti. Yeung prokázal, že 40 % z dětí, které se v 5 letech pomočovaly každou noc, se pomočuje i v dospělosti. Tyto děti a mladí dospělí jsou depresivní, mají nízké sebevědomí, žijí v permanentním stresu, izolováni od spolužáků i vrstevníků a v některých případech trpí závažnými problémy a konflikty s rodiči. Studie provedená v Brazílii prokázala, že 89 % dětí s enurézou bylo nepřiměřeně trestáno, včetně tělesných trestů. Dalším důležitým faktem potvrzujícím důležitost léčby je zjištění, že úspěšná léčba enurézy znamená nejen úpravu poruchy spánku, zlepšení kognitivních funkcí, ale i školního prospěchu. Mahler prokázal, že spánková deprivace způsobená hyperaktivním močovým měchýřem nebo opakovaným buzením vede k noční polyurii i u zdravých dětí. To výrazně zhoršuje situaci u enuretika a vede k vytvoření „bludného kruhu“. Dalším argumentem pro léčbu je, že klinické projevy enurézy se zhoršují se stoupajícím věkem postiženého. Zatímco se každou noc pomočuje pouze 14,3 % pětiletých dětí, 19letých enuretiků se pomocí každou noc 48,3 %. Riziko rozvoje psychických důsledků enurézy je vyšší ve vícečetných rodinách, protože děti mají méně soukromí a obtížně se jim daří enurézu tajit před ostatními členy rodiny. Všechny děti s enurézou mají více výchovných problémů, poruch chování, často se stávají cílem šikanování a týrání a na rozdíl od ostatních dětí jsou smutní, depresivní, stydliví z pocitu, že nejsou schopni ovládat své tělesné funkce. Noční pomočování představuje i výraznou ekonomickou zátěž pro rodinu, které rodina pociťuje jako nadměrné břímě. Podle Kerrebroeckova finanční náklady na jedno dítě postižené enurézou dosahují asi 1000 amerických dolarů ročně.

17.7 Léčba monosymptomatické enurézy

V průběhu let se přístup k enuréze a její léčbě významně měnil. Při první návštěvě v ordinaci je třeba podrobně rozebrat s rodiči a dítětem situaci v rodině, vysvětlit jim, že nejsou takto postiženi sami, a je naprosto nezbytné získat je pro aktivní spolupráci. Podle typu enurézy a příznaků (monosymptomatická vs. non-monosymptomatická) je třeba naplánovat pokud možno nezatěžující vyšetření. Každá léčba začíná dodržováním pitného režimu. V současné době ICI doporučuje jako léky první volby pouze desmopresin nebo enuretický alarm – event. jejich kombinaci (hladina doporučení A, stupeň důkazu 1). Ostatní léky a léčebné prostředky vykazovaly ve studiích podstatně horší výsledky. Anti-

cholinergika jsou další možností léčby. Nejčastěji používaným je oxybutinin, který snižuje napětí svaloviny močového měchýře, zvyšuje jeho kapacitu a zabraňuje neinhibovaným kontrakcím. Neveus potvrdil účinnost oxybutininu u dětí s malým močovým měchýřem a hyperaktivním detruzorem. Lovering naproti tomu ve své studii neprokázal účinnost oxybutininu v léčbě primární noční enurézy.

17.7.1 Enuretický alarm

Používá se k léčení enurézy od roku 1938, za celou dobu se nerozšířil tak, jak bychom předpokládali. Jsou země, kde je výrazně preferován, v jiných zemích je jeho použití pouze výjimečné, např. v ČR. Podle metaanalýzy se 43 % pacientů přestane pomočovat. Bohužel za 6 měsíců po ukončení léčby dojde k relapsu enurézy u 15–30 % pacientů. Horší výsledky jsou způsobené ztrátou zájmu dítěte, zhoršením dohledu ze strany rodičů, nepravidelným používáním alarmu, stresem rodiny, psychiatrickým onemocněním dítěte, neprobuzením dítěte alarmem, nevyhovujícími bytovými podmínkami a při častějším pomočení než 1x za noc. Podle doporučení ICI první noc léčby alarmem má být dítě buzeno každou hodinu, musí jít pravidelně na záchod bez ohledu na to, jestli močit potřebuje nebo ne, a musí být chváleno za suchou postel. Druhý den má být dítě za noc vzbuzeno 3x. Při každé suché noci se čas probouzení posunuje o 30 min. Nástup účinku je pomalý, léčba by měla trvat nejméně 8–9 týdnů, než je možno prohlásit, že selhala. Pomoc rodičů, jejich dohled a jejich entuziasmus jsou naprosto nezbytné. Dítě by mělo být alarmem probuzeno na začátku mikce, vstát z postele a jít se na záchod vymočit. Po návratu do postele znovu instalovat elektrody a zapnout alarm. V případě, že dítě není alarmem probuzeno a pomoci se, je nezbytné ho vzbudit, doprovodit na záchod, převléci do suchého prádla, vyměnit prostředí či podušku a znovu zapnout alarm. Při každém alarmu se rodiče musejí přesvědčit, že se dítě došlo vymočit a že alarm jen nevypnulo a nespí dál.

Fakt, že dítě nemusí být alarmem probuzeno, zatímco ostatní členové rodiny ano, musí být proto zvažován i z pohledu vlivu této léčby na ostatní členy rodiny. Neprobuzení léčeného dítěte alarmem může u ostatních členů rodiny vyvolat rozmrzelost, únavu až agresivitu a zvýšit riziko trestů, a to i tělesných. Pečlivá kontrola průběhu léčby alarmem je nezbytná i ze strany lékařů. Některé rodiny i děti doporučenou léčbu alarmem odmítají.

Podle zkušeností Bengtssona 44 % dětí odmítá léčbu alarmem, a to i přes zlepšení stavu. Jako komplikace léčby alarmem jsou v literatuře sporadicky publikované jednotlivé kazuistiky jizev na kůži v souvislosti s touto léčebnou metodou.

17.7.2 Desmopresin (DDAVP)

Desmopresin byl syntetizován v Praze ing. Milanem Zaoralem, DrSc., a patří mezi 15 nejdůležitějších farmak uvedených na trh v minulém století. Od roku 1972 je používán pro léčení centrálního diabetes insipidus, od roku 1980 k léčbě primární noční enurézy. V roce 1974 byl DDAVP uveden na trh ve formě nosních kapek, v roce 1981 v injekční

formě. V tabletové formě byl dostupný od roku 1987. Od roku 2005 k dispozici lyofilizovaná forma – perorální tableta (Minirin Melt), která se rychle rozpouští v ústech, účinná látka se rychle vstřebává. Biologická dostupnost lyofilizované formy je o 60 % vyšší. Proto je léčebná dávka u této formy nižší.

Farmakokinetika: vstřebání účinné látky se sníží až o 40 %, pokud jsou tablety podány při jídle, a to až po dobu 90 min. Melt má rychlý začátek působení, antidiuretický účinek trvá 7–11 hod. Osmolalita moči a doba působení je přímo úměrná velikosti dávky podaného Meltu (Vande Walle), maximálního efektu je dosaženo za 60 minut po podání. Dítě si má vzít Melt 1 hodinu před spaním a před ulehnutím se vymočit. Již malé dávky 120–240 µg významně snižují tvorbu moči v průběhu noci.

Účinnost v léčbě primární noční enurézy: klinická odpověď na léčbu Minirinem je rychlá a obvykle je patrná v průběhu 1–2 týdnů. Dr. Marchall-Kehrel jednoznačně ukázala, že prodloužením léčby Minirinem až na 26 týdnů spolu s postupným vysazováním léku lze nejen snížit počet relapsů po ukončení léčby, ale i výrazně zvýšit úspěšnost léčby. 72 % dětí odpovědělo na léčbu, z nich 66,8 % bylo suchých, u 24 % dětí došlo k částečnému zlepšení, ale hlavně jen 4 % dětí na léčbu neodpovědělo. Rozdíl proti skupině dětí s náhlým vysazením je vysoce statisticky významný ($p < 0,0001$).

Pro stanovení optimální dávky Meltu se doporučuje postupné zvyšování dávky od 120 µg na 240 µg a v USA až na 360 µg.

Snášenlivost a vedlejší reakce: Lyofilizovaná forma DDAVP je snášena velmi dobře a zejména malými dětmi je preferována. Výhody lyofilizované formy DDAVP: Doporučený European Medicines Agency jako lék první volby u PNE, nejoblíbenější u dětí, nejlepší „compliance“, vysoká účinnost, nejlepší biologická dostupnost, nemusí se zapíjet. Jako nežádoucí účinky se udávají bolesti hlavy, bolesti břicha, nauzea. Léčba bez doprovodného omezení příjmu tekutin ve večerních hodinách může vést k retenci vody s hyponatrémií, v nejtěžších případech až k edému mozku a křečím. Vande Walle prostudoval nežádoucí účinky DDAVP za 30 let jeho používání. Do roku 2007 bylo léčeno více než 13 milionů lidí DDAVP po dobu delší než 3 měsíce. Z celkového množství bylo 60 % dětí léčených pro enurézu, 20 % dospělých pacientů pro nykturii. Podle Vande Walla četné studie prokázaly, že desmopresin je účinný a dobře snášený při léčbě noční enurézy u dětí. Snadné použití a rychlý nástup účinku jsou důvodem jeho značné obliby. Krátkodobé i dlouhodobé podávání je dobře snášeno, vedlejší reakce jsou jen minimální, manifestují se na začátku léčby a s prodloužením léčby se jejich počet nezvyšuje. Frekvence hyponatrémie je velmi nízká a je hlášena u 1/10000 léčených pacientů. Použití lyofilizované formy DDAVP výrazně snižuje riziko hyponatrémie (Melt). Léčba DDAVP je kontraindikována u habituální nebo psychogenní polydipsie (objem moči přesahující 40 ml/kg/hod.), snížené funkce srdce nebo podezření na jiná onemocnění, vyžadující léčbu diuretiky, snížení funkce ledvin, při clearance pod 50 ml/min. (CKD 3), hyponatrémie, syndromu nepřiměřené sekrece ADH, přecitlivělosti na nějakou složku léku.

Literatura

1. Janda J et al. Dětská nefrologie. Praha: Galén 2006.
2. Seeman T, Janda J. Praktické využití ambulantního 24hodinového monitorování krevního tlaku (ABPM) v diagnostice a léčbě hypertenze u dětí. Čes-slov Pediat, 1998, 10: 628–632.
3. Teplan V, et al: Praktická nefrologie. Praha: Grada 2006.
4. Šašinka M, et al. Nefrológia detí a mladistvých. Martin: Vydavateľstvo Osveta 1995.
5. Teplan V, Bébrová E, Horáčková M, Janda J, et al: Infekce močových cest v dospělém a dětském věku. Praha: Grada 2004.
6. Lurbe E, Cifkova R, Cruickshank JK, et al. Management of high blood pressure in children and adolescents: recommendations of the European Society of Hypertension. J Hypertens 2009; 27(9): 1719–1742.
7. Džúrik R, Šašinka M, et al: Nefrológia. Bratislava: Herba s.r.o. 2004.
8. Schüick O, Tesař V, Teplan V, et al: Klinická nefrologie. Praha: Medprint 1995.
9. Novitates Paediatrica. Vybrané kapitoly z nefrologie. Martin: Osveta 2006.
10. Goldman RD:MD FRCPC: Cranberry juice for urinary tract infection in children. Can Fam Physician April 2012; 58: 398).

Curriculum vitae



Prof. MUDr. Jan Janda, CSc.

1966 – promoce na Fakultě dětského lékařství v Praze

1969/1973 – atestace z pediatrie I. a II.st.

1982 – dizertační práce, titul CSc.

1988 – habilitace, docent

2002 – profesor na 2. LF UK Praha

Pracovní zařazení: 1988–2004 přednosta I. dětské kliniky FN Motol, t. č. učitel 2.LF UK, Pediatrická klinika FN Motol

Prezentace: autor nebo spoluautor více než 200 publikací z oblasti obecné pediatrie a dětské nefrologie, autor nebo spoluautor 10 monografií a dále výukových textů pro studenty lékařské fakulty, informační materiály pro pacienty a jejich rodiče.

Oblasti zájmu: obecná pediatrie, organizační aspekty, akutní a chronická onemocnění ledvin u dětí a dorostu, s dr. Špatenkou a doc. Krolupperem založení dětského dialyzačního a transplantačního centra ve FN v Motole. Dlouholetý pořadatel Pracovních dnů dětské nefrologie, organizátor domácích a mezinárodních kongresů (např. ESPN 1999, Europaediatrics 2003).

Členství v odborných společnostech: řada českých a zahraničních odborných společností (opakovaně předseda České pediatrické společnosti, korespondující člen německé a rakouské pediatrické společnosti, čestný člen České nefrologické společnosti a European Society for Paediatric Nephrology, jedno volební období prezident Union of National European Societies and Associations).



Prof. MUDr. Tomáš Seeman, CSc.

1986 až 1993 – studium na 2. lékařská fakultě Univerzity Karlovy v Praze

Stáže: Essen (genetické oddělení), Hannover (dětská klinika), Louny (interní a chirurgické oddělení), Göttingen (dětská klinika), Vídeň (interní klinika)

1993 až 1994 – postgraduální studium na Univerzitě Heidelberg (farmakologický ústav a dětská klinika) ukončené disertační prací

1995 – promoce na Lékařské fakultě University Heidelberg, titul Dr. med.

1996 až 2000 – atestace I. a II. stupně z pediatrie

1997 a 1999 – studijní pobyty na dětské klinice Jena a v dětské nemocnici Houston (USA)

1997 – kandidátská dizertační práce na 2.LF UK Praha, titul CSc.

2001 – vedoucí programu Transplantace ledvin u dětí ve FN Motol
 2004 – habilitace v oboru pediatrie na 2. LF UK Praha, titul docent
 2006 – atestace z dětské nefrologie
 2010 – profesor v oboru pediatrie na Univerzitě Karlově



Doc. MUDr. Květa Bláhová, CSc.

1979 – promoce na Fakultě dětského lékařství v Praze
 1984/1989 – atestace I. a II. st. z pediatrie
 2006 – atestace v oboru dětské nefrologie
 1984 – obhajoba kandidátské práce, titul CSc.
 2001 – habilitace, titul docent

Pracovní zařazení: Pediatrická klinika Fakultní nemocnice v Motole, vedoucí kojeneckého oddělení, člen nefrologického teamu kliniky – péče o kojence a batolata s akutním a chronickým selháním ledvin.

Prezentace: více než 100 publikací, aktivní účast na kongresech v ČR i v zahraničí, autorka monografie o hemolyticko-uremickém syndromu 2001, spoluautorka monografií a skript pro posluchače lékařských fakult.

Oblasti zájmu: obecná pediatrie zaměřená na kojenecký a batolecí věk, onemocnění ledvin a močových cest u kojenců a batolat, léčba akutního a chronického selhání ledvin v útlém věku.

Členství v odborných společnostech: Česká pediatrická společnosti, Česká nefrologická společnost, Česká společnost pro enterální a parenterální výživu, European Society for Paediatric Nephrology.

Proděkanka 2. LF UK v Motole.



Doc. MUDr. Jiří Dušek, CSc.

1974 – promoce na Fakultě dětského lékařství UK Praha
 1978 a 1987, 2006 – atestace z pediatrie I. a II. stupně, atestace z dětské nefrologie
 1993 – kandidátská práce, titul CSc.
 2007 – habilitace, docent 2. LF UK

Pracovní zařazení: Pediatrická klinika Fakultní nemocnice v Motole, vedoucí nefrologické skupiny a vedoucí nefrologického lůžkového oddělení.

Prezentace: autor nebo spoluautor řady publikací včetně zahraničních z oblasti dětské nefrologie, spoluautor monografií a dále výukových textů pro studenty lékařské fakulty.

Oblasti zájmu: obecná pediatrie, akutní a chronická onemocnění ledvin u dětí a dorostu, náhradní léčba selhání ledvin, transplantace ledvin u dětí. Dlouholetý člen mezinárodní pracovní skupiny pro studium chronického selhání ledvin u dětí a dorostu (Heidelberg, SRN).

Členství v odborných společnostech: Česká pediatrická společnost (ČPS), člen výboru Pracovní skupiny dětské nefrologie při ČPS, Česká nefrologická společnost, European Society for Paediatric Nephrology, Česká transplantační společnost, člen Etické komise FN Motol pro transplantace orgánů.



MUDr. Jaroslav Špatenka, CSc.

1969 – promoce na FVL UK Praha

atestace I. a II. st. z chirurgie, kardiochirurgie

1989–90 – pracovní pobyt v Harefield Hospital, Velká Británie (kardiochirurgie, transplantace srdce)

Pracovní zařazení: Fakultní nemocnice v Motole, přednosta Transplantačního centra FN Motol od r. 1991 dosud, odpovědná osoba specializované tkáňové banky kardiiovaskulární tkáně od r. 2011

Prezentace: 144 publikací a 405 přednášek, spoluautor 13 monografií,

3 skript pro posluchače lékařských fakult.

Oblasti zájmu: cévní chirurgie a transplantologie, 1980 spolu s pediatriy I. dětské kliniky FN Motol zakladatel dialyzačně-transplantačního programu u dětí v Československu. Transplantace ledvin a cévní přístupy pro hemodialýzu u dětí, banking a klinické použití alotransplantátů srdečních chlopní a cév v kardiochirurgii od r. 1982, transplantace hrudních orgánů 1989–1990.

Člen rady českých a zahraničních odborných společností. Člen výboru EATB (Evropská asociace tkáňových bank) 2005 až 2009. Práce ve výboru či revizní komisi výboru České transplantáční společnosti nepřetržitě od 1998.



MUDr. Karel Vondrák

1977 – promoce na Fakultě dětského lékařství v Praze

1980/1987 – atestace z pediatrie I. a II. st.

2006 – atestace z dětské nefrologie

Pracovní zařazení: Pediatrická klinika Fakultní nemocnice v Motole, vedoucí lékař Dialyzačního střediska pro děti a dospělé Pediatrické kliniky FN Motol.

Prezentace: autor nebo spoluautor více než 50 publikací z oblasti obecné pediatrie a dětské nefrologie, autor nebo spoluautor 5 monografií, dále výukových textů pro studenty lékařské fakulty.

Odpovědný pracovník organizace studií imunosupresivní léčby u dětí po transplantaci ledvin v České republice.

Oblasti zájmu: obecná pediatrie, akutní a chronická onemocnění ledvin u dětí a dorostu, dialýza, transplantace ledvin u dětí. Farmakologie a farmakokinetika imunosupresiv.

Členství v odborných společnostech: Česká pediatrická společnost, Česká nefrologická společnost, Česká transplantáční společnost, European Society for Paediatric Nephrology,

International Paediatric Transplant Association, International Paediatric Nephrology Association, člen výboru Pracovní skupiny dětské nefrologie při České pediatrické společnosti.



MUDr. Michal Malina, Ph.D.

2007 – promoce na 2. LF UK Praha

2007 – nástup na Pediatrickou kliniku FN Motole

2012 – obhajoba práce Ph.D.

2012 – atestace z dětského lékařství. Výzkumné a studijní pobyty ve Francii (Paříž, opakovaně) a SRN (Heidelberg, 2010). První místo v soutěži Francouzského velvyslanectví o nejlepší práci v oboru medicína, oceněné francouzským stipendiem.

Prezentace: autor několika článků v impaktovaných zahraničních periodických, včetně časopisů Pediatrics a New England Journal of Medicine.

Oblasti zájmu: obecná pediatrie, molekulární mechanismy dědičných chorob ledvin u dětí, přenos informací mezi molekulárně genetickou laboratoří a klinickou praxí.

Členství v odborných společnostech: International Pediatric Nephrology Association, Gesellschaft für Pädiatrische Nephrologie, European Society of Pediatric Clinical Research, Česká pediatrická společnost, člen Pracovní skupiny dětské nefrologie. Česká nefrologická společnost.



MUDr. Jakub Zieg

2003 – promoce na 3.LF UK Praha, nástup na Pediatrickou kliniku FN Motol

atestace pediatrie/ dětská nefrologie

Pracovní zařazení: Fakultní nemocnice v Motole, oddělení dětské nefrologie

Prezentace: domácí a zahraniční konference – dětská nefrologie, autor publikací v zahraničních i českých odborných časopisech. Kratší studijní pobyt – Dptm. of Pediatrics, Ottawa, Kanada.

Oblasti zájmu: klinická pediatrie, dětská nefrologie, dialýza, transplantace ledvin, funkční poruchy uropoetického traktu, klinická psychologie a psychoanalýza.

Členství v odborných společnostech: Česká pediatrická společnost – člen Pracovní skupiny pro dětskou nefrologii, Česká transplantační společnost, Česká nefrologická společnost.