

Akutní postinfekční glomerulonefritida – nemoc mnoha tváří

doc. MUDr. Jakub Zieg, Ph.D.¹, doc. MUDr. Sylva Skálová, CSc.²

¹Pediatrická klinika, 2. LF a FN v Motole, Praha

²Dětská klinika, FN Hradec Králové

Akutní postinfekční glomerulonefritida představuje akutní glomerulární zánět, který vzniká jako následek proběhlé infekce. Řada infekčních patogenů může vyvolat vznik této glomerulonefritidy, ale nejčastější příčinou zůstává *Streptococcus pyogenes*. Průběh onemocnění může být různý, někteří jedinci jsou asymptomatictí, u jiných se rozvine závažný nefritický syndrom či rapidně progresující glomerulonefritida. V laboratoři typicky nacházíme sníženou C3 složku komplementu. Léčba je hlavně symptomatická, důležitá je včasná diagnostika a korekce hypertenze. Prognózu lze obecně považovat za příznivou, nicméně většina pacientů potřebuje dlouhodobé ambulantní sledování.

Klíčová slova: akutní postinfekční glomerulonefritida, poststreptokoková glomerulonefritida, nefritický syndrom, infekční endokarditida, shuntová nefritida.

Acute postinfectious glomerulonephritis: one disease with many faces

Acute postinfectious glomerulonephritis is an acute glomerular inflammation that results from the preceding infection. Although multiple infectious agents can cause acute postinfectious glomerulonephritis, *Streptococcus pyogenes* remains the most common etiology of the disease. The clinical presentation varies from asymptomatic state to severe forms of nephritic syndrome or rapidly progressive glomerulonephritis. Decreased C3 complement level is typically associated with this type of glomerulonephritis. The therapy is mainly supportive, early diagnosis and management of hypertension is important. The prognosis is mostly favourable, however, long-term follow-up is needed in the majority of patients.

Key words: acute postinfectious glomerulonephritis, post-streptococcal glomerulonephritis, nephritic syndrome, infective endocarditis, shunt nephritis.

Úvod

Akutní postinfekční glomerulonefritida je akutní glomerulonefritidou vznikající na podkladě imunitně podmíněného glomerulárního poškození v návaznosti na proběhlou infekci. Nejčastěji (> 95 %) se v praxi setkáváme s akutní poststreptokokovou glomerulonefritidou (PSGN), která je indukována infekcí beta-hemolytickým streptokokem. Ročně toto onemocnění postihne více než 500 000 dětí po celém světě, v rozvinutých zemích incidence PSGN klesá díky lepším hygienickým standardům, dostupnosti pitné vody a antibiotik. 97 %

nemocných pochází ze zemí s nízkým příjmem, zde se uvádí incidence 9,5–28,5 na 100 000 jedinců, v rozvinutých zemích je výskyt PSGN výrazně nižší (1). PSGN postihuje více chlapce než dívky, vyskytuje se sporadicky i v epidemiích. Nejčastěji onemocní děti ve věku 5–12 let, u dětí mladších 2 let se PSGN objevuje vzácně vzhledem k nižší frekvenci kolonizace streptokokem i k rozdílné imunogenitě (2). Dříve se za etiologii akutní postinfekční glomerulonefritidy považoval pouze *Streptococcus pyogenes*, postupem času se ukázalo, že kauzálních infekčních agens je mnohem více (Tab. 1).

Patogeneze poststreptokokové glomerulonefritidy

PSGN je imunokomplexová glomerulonefritida indukovaná infekcí. Základní patogenetický mechanismus představuje vazba streptokokového antigenu s protilátkou. Imunokomplexy se mohou tvořit extrarenálně (cirkulující imunokomplexy) a následně se usazovat v ledvinách nebo mohou vznikat až in situ vazbou protilátek na antigen či jeho molekulární mimikru v glomerulární bazální membráně. Předpokládá se také možnost aktivace imunitního systému samotným antigenem v glomerulární bazální

KORESPONDENČNÍ ADRESA AUTORA: doc. MUDr. Jakub Zieg, Ph.D., jakubzieg@hotmail.com

Pediatrická klinika 2. LF a FN v Motole, Praha 1

V Úvalu 84/1, 150 06 Praha 5

Cit. zkr: Pediatr. praxi 2021; 22(5): 312–314

Článek přijat redakcí: 28. 5. 2021

Článek přijat k publikaci: 27. 7. 2021

membráně bez přítomnosti protilátky (1, 3, 4). V současné době jsou za hlavní 2 nefritogenní antigeny považovány s nefritidou asociovaný plazminový receptor a streptokokový pyrogenní exotoxin B. Oba tyto antigeny aktivují alternativní cestu komplementu, vyvolávají zánětlivou reakci v glomerulu a účastní se tvorby cirkulujících imunokomplexů, které se poté usazují v ledvinné tkáni (3, 5).

Klinický průběh

Inkubační doba PSGN je 1–3 týdny v případě streptokokové tonzilitidy, 3–6 týdnů u pacientů s impetigem. Některé studie udávají obdobně dlouhou inkubační dobu (9–10 dní) pro děti s tonzilitidou i kožní infekcí (6). PSGN se může projevit celou škálou renální symptomatologie od nálezu mikroskopické hematurie až po rozvoj rapidně progredující glomerulonefritidy (RPGN). Někteří pacienti jsou asymptomatictí, nejčastěji však PSGN probíhá pod obrazem nefritického syndromu s hematurií (100 %, v 1/3 makroskopická), hypertenzí (50–90 %), otoky a oligurií. Často nacházíme proteinurii lehkou, vzácněji nefrotickou. Hypertenze může být závažná, méně často dochází i k rozvoji hypertenzní encefalopatie. Většina příznaků i laboratorních abnormalit se časem spontánně upraví, krevní tlak se obvykle normalizuje do 4 týdnů, mikroskopická hematurie ale může přetrvávat až 2 roky po manifestaci onemocnění. Rekurence PSGN je extrémně vzácná (7, 8).

Diagnostika

V laboratoři zpravidla nacházíme elevaci renálních parametrů – urea, kreatinin, cystatin C spolu se změnami v elektrolytové rovnováze, případně metabolickou acidózu v závislosti na míře akutního poškození ledvin. Močový sediment je obvykle patologický, i když vzácně se mohou vyskytovat atypické formy bez významných abnormalit v chemickém vyšetření moči. Typickým nálezem je snížená C3 složka komplementu (u více než 90 % nemocných), jež odráží jeho aktivaci. Hladina C3 by se měla znormalizovat do 6–8 týdnů od manifestace PSGN (9). Přetrvávající nízká hladina C3 vyvolává podezření z jiné chronické hypokomplementární glomerulonefritidy. Někdy může být patrný i pokles C4 složky komplementu. Často nacházíme zvýšené ASLO (stoupá již

Tab. 1. Etiologie postinfekční glomerulonefritidy (Převzato z Geary D, Schaefer F. *Comprehensive pediatric nephrology*. 1st ed. Mosby Elsevier; 2008)

Bakterie	<i>Streptococcus pyogenes</i> , <i>Streptococcus viridans</i> , <i>Staphylococcus aureus</i> , <i>Staphylococcus epidermidis</i> , <i>Streptococcus pneumoniae</i> , <i>Neisseria meningitis</i> , <i>Salmonella typhi</i> , <i>Klebsiella pneumoniae</i> , <i>Escherichia coli</i> , <i>Yersinia enterocolitica</i> , <i>Legionella</i> , <i>Brucella melitensis</i> , <i>Treponema pallidum</i> , <i>Corynebacterium bovis</i> , <i>Actinobacilli</i> , <i>Bartonella henselae</i> , <i>Orientia tsutsugamushi</i>
Viry	Coxsackie, Echovirus, CMV, EBV, virus hepatitidy A, B, HIV, virus zarděnek, spalniček, VZV, Parvovirus B19, Influenza, Adenovirus
Mykózy	<i>Coccidioides immitis</i>
Parazité	<i>Plasmodium malariae</i> , <i>Plasmodium falciparum</i> , <i>Schistosoma mansoni</i> , <i>Schistosoma haematobium</i> , <i>Toxoplasma gondii</i> , Filariasis, Trichinosis, Trypanozómy

Tab. 2. Příznaky suspektní z jiné diagnózy (Převzato z Geary D, Schaefer F. *Comprehensive pediatric nephrology*. 1st ed. Mosby Elsevier; 2008)

Normální hladina C3 složky komplementu
Přetrvávající snížená hladina C3 složky komplementu > 2–3 měsíce
Nefrotická proteinurie
Věk pod 2 roky
Extrarenální projevy – např. bolesti kloubů, kožní exantém

v 1. týdnu infekce a vrcholu dosahuje 3.–5. týden od manifestace infekce), případně vyšší titr anti-DNázy B (stoupá 2 týdny od počátku infekčního onemocnění a vrcholu dosahuje 6–8 týdnů od prvních příznaků infekce) jako známku proběhlého streptokokového onemocnění. Výtěr z krku může prokázat aktivní streptokokovou infekci (Tab. 1). U většiny pacientů s obvyklým průběhem onemocnění se biopsie ledviny neprovádí. Nejčastějšími indikacemi biopsie jsou podezření na jinou nefropatii, RPGN, normální hladina C3 složky komplementu v době diagnózy, přetrvávající nález snížené C3 složky komplementu po dobu alespoň 3 měsíců a trvající významná proteinurie či snížená glomerulární filtrace (3, 7). Tabulka 1 shrnuje příznaky suspektní pro jiné onemocnění než PSGN. Histologický nález je u dětí s PSGN charakteristický, nacházíme difúzní proliferativní a exsudativní glomerulonefritidu s výraznou endokapilární proliferací a četným zastoupením neutrofilů. Pro PSGN je dále typická přítomnost subepiteliálních depozitů – tzv. hrbů – anglicky humps v trichromovém barvení. V imunofluorescenci obvykle nacházíme IgG a C3 granulárně v mezangiu a v cévní stěně. Elektronová mikroskopie odhalí subepiteliální depozita spolu se subendoteliálními depozity, která jsou ale detekovatelná pouze při časném provedení renální biopsie. Závažnost histologického nálezu může být různá, u RPGN jsou v biopsii srpký.

Léčba

Léčba dětí s PSGN je převážně podpůrná. Je vhodné omezit příjem tekutin a soli vzhle-

dem k mírné hyperhydrataci. Pokud zjistíme aktivní bakteriální infekci, je na místě podání antibiotik. Důležitá je důsledná monitorace krevního tlaku a léčba hypertenze, jež vzniká hlavně na podkladě retence tekutin, proto jsou preparáty první volby diuretika, případně blokátory kalciového kanálu. ACE inhibitory a sartany nepodáváme v akutní fázi, jelikož mohou prohloubit akutní poškození ledvin a zvýšit kalemii. Vzácněji se používají parenterální antihypertenziva v případě rozvoje komplikací v podobě hypertenzní krize s rozvojem encefalopatie či PRE (posterior reversible encephalopathy) syndromu. V případě vzniku významného akutního poškození ledvin u dětí s RPGN s odpovídajícím histologickým nálezem lze zvážit podání pulzů methylprednisolonu. Tato terapie nebyla ale doposud předmětem randomizovaných studií. Indikace zahájení eliminačních metod u dětí s PSGN a akutním selháním ledvin jsou stejné jako v případě jiných diagnóz (3, 7).

Prognóza

Prognóza dětí s PSGN je obvykle příznivá, vzácně přetrvává dlouhodobě proteinurie, hematurie, snížená funkce ledvin nebo hypertenze. Progrese do konečného stadia chronického onemocnění ledvin v souvislosti s PSGN je raritní. Speciální pozornost je nutno věnovat dětem s těžším průběhem PSGN. U jedinců po prodělání PSGN lze doporučit dlouhodobou nefrologickou dispenzarizaci v alespoň ročních intervalech. Obecně by měly být ambulantně sledovány všechny děti po prodělání akutního poškození ledvin, které představuje

predispozici pro rozvoj chronického renálního onemocnění (1, 3).

Glomerulonefritida při infekční endokarditidě a při infekci zkratu (shuntu)

PSGN je nejčastější postinfekční glomerulonefritidou, v klinické praxi se ale můžeme setkat i dalšími glomerulonefritidami spojenými s infekčním fokusem. K rozvoji glomerulonefritidy může dojít u pacientů s infekční endokarditidou. Vyskytuje se častěji u dospělých a manifestuje se obvykle pod obrazem akutního poškození ledvin, vzácněji se může rozvinout nefritický nebo nefrotický syndrom, či rapidně progredující glomerulonefritida. Častými původci jsou *Staphylococcus aureus* a *Streptococcus species*, ale glomerulonefritidu mohou vyvolat i další mikrobi. Základem léčby je cílené podávání antibiotik, podání kortikoidů je sporné vzhledem k možnému riziku zhoršení průběhu vyvolávající infekce. Obzvláště v případě RPGN však někteří autoři

doporučují podání kortikoidů v pulzech, případně provádění plazmaferéz. Tyto léčebné postupy jsou však v literatuře zmiňovány pouze v rámci kazuistických sdělení (10).

Glomerulonefritida může vzniknout i v rámci infekce ventrikuloatriálního, vzácněji ventrikuloperitoneálního shuntu (shuntová nefritida). Pacienti mají obvykle horečku, anémii, hepatosplenomegalii a neurologické příznaky. Spektrum renální symptomatologie představuje různá míra hematurie, proteinurie, pokles glomerulární filtrace a hypertenze. Typický je nález snížené C3 složky komplementu v séru. Úprava C3 často koresponduje se zlepšením klinického stavu pacienta. Většinu infekcí shuntu způsobí *Staphylococcus epidermidis*, etiologie ale může být i jiná. Nejčastějšími histologickými nálezy na ledvinách jsou endokapilární či membranoproliferativní glomerulonefritida, vzácněji dochází k tvorbě srpků. Základem terapie je podání antibiotik a výměna zkratu po přechodné zevní komorové drenáži likvoru. Vhodné je následné zavedení

nového ventrikuloperitoneálního shuntu s nižším rizikem vzniku další infekce. Pokud se onemocnění diagnostikuje a léčí včas, je prognóza obvykle příznivá. Hlavně u pacientů, u kterých se onemocnění diagnostikuje s odstupem času, může dojít k rozvoji progresivního chronického onemocnění ledvin s nutností náhrady funkce ledvin (11).

Závěr

PSGN představuje nejčastější formu akutní glomerulonefritidy. Diagnostika se opírá o typické klinické projevy a laboratorní nález patologického močového sedimentu spolu se sníženou C3 složkou komplementu. Léčba je především podpůrná, důležitá je diagnostika a adekvátní terapie hypertenze. Trvalé následky proběhlé PSGN jsou vzácné. U dětí s akutní endokarditidou a u pacientů se zavedeným zkratem z mozkových komor je nutno na rozvoj akutní glomerulonefritidy pomyslet, jelikož včasná léčba je spojena s lepší prognózou.

LITERATURA

- Rodriguez-Isturbe B, Musser JM. The current state of post-streptococcal glomerulonephritis. *Journal of the American Society of Nephrology*: JASN 2008; 19: 1855–1864.
- Bingler MA, Ellis D, Moritz ML. Acute post-streptococcal glomerulonephritis in a 14-month-old boy: why is this uncommon? *Pediatric nephrology* 2007; 22: 448–450.
- Balasubramanian R, Marks SD. Post-infectious glomerulonephritis. *Paediatrics and international child health* 2017; 37: 240–247.
- Nasr SH, Radhakrishnan J, D'Agati VD. Bacterial infection-related glomerulonephritis in adults. *Kidney international*. 2013; 83: 792–803.
- Zieg J, Skálová S. Dětská nefrologie do kapsy. Praha: Mladá fronta, 2019: 400 s.
- Wong W, Lennon DR, Crone S, Neutze JM, Reed PW. Prospective population-based study on the burden of disease from post-streptococcal glomerulonephritis of hospitalised children in New Zealand: epidemiology, clinical features and complications. *Journal of paediatrics and child health* 2013; 49: 850–855.
- Hunt EAK, Somers MJG. Infection-Related Glomerulonephritis. *Pediatric clinics of North America* 2019; 66: 59–72.
- Watanabe T, Yoshizawa N. Recurrence of acute poststreptococcal glomerulonephritis. *Pediatric nephrology* 2001; 16: 598–600.
- Leung DT, Tseng RY, Go SH, French GL, Lam CW. Post-streptococcal glomerulonephritis in Hong Kong. *Archives of disease in childhood* 1987; 62: 1075–1076.
- Couzi L, Morel D, Deminiere C, Merville P. An unusual endocarditis-induced crescentic glomerulonephritis treated by plasmapheresis. *Clinical nephrology* 2004; 62: 461–464.
- Haffner D, Schindera F, Aschoff A, Matthias S, Waldherr R, Scharer K. The clinical spectrum of shunt nephritis. *Nephrology, dialysis, transplantation: official publication of the European Dialysis and Transplant Association – European Renal Association* 1997; 12: 1143–1148.