

ABNORMÁLNÍ NÁLEZY V MOČI – PROTEINURIE A HEMATURIE

prof. MUDr. Zdeněk Doležel, CSc., MUDr. Jiří Štarha, Ph.D.

II. dětská klinika LF MU a FN Brno

Proteinurie (P) a hematurie (H) reprezentují jedny z nejčastějších patologických nálezů v moči. P a H mohou být izolované nebo se vzájemně doprovázejí (příp. jsou asociovány i s jiným patologickým nálezem v moči), mohou být akutní nebo déletrvající a mohou mít doprovodnou renální nebo extrarenální symptomatologii. Pečlivá analýza P a H je nezbytná.

PROTEINURIE

Vymezení pojmu proteinurie

je laboratorním fenoménem, který je většinou u dětí prokazován náhodně. P může být nálezem zcela benigním, na druhé straně však může doprovázet závažná onemocnění ledvin. Za normálních okolností se do definitivní moči dostává jen malé množství bílkoviny, která prošla membránou glomerulu a nebyla zcela katabolizována a resorbována v tubulárním úseku nefronu. Tuto bílkovinu většinou reprezentuje albumin. Promiskue tak bývají nezdědkou používány termíny „albuminurie“ a „proteinurie“. Za horní hranici tzv. fyziologické P je u dětí považována hodnota nižší než 96 mg/m²/24 hodin. Některé literární údaje udávají horní hranici 150 mg/24 hodin (tato hodnota však nezohledňuje věk dítěte). U dětí ve stáří 10–18 let bývá horní hranice P/24 hodin udávána 250 mg.

Opakovaný nález P (i když kvantitativně ve výše uvedeném množství), zejména však příčiny vyšších hodnot P, by měly být vždy objasněny.

Průkaz proteinurie

Obvykle pomocí testacích proužků. Jde o kvalitativní analýzu, která detekuje především albumin. Stupnice většiny indikátorových proužků má tuto přibližnou kalibraci:

- 1+ - odpovídá proteinurii 30 mg/100 ml
- 2+ - odpovídá proteinurii 100 mg/100 ml
- 3+ - odpovídá proteinurii 300 mg/100 ml
- 4+ - odpovídá proteinurii 2 g/100 ml

Interpretace výsledku vyšetření může být ovlivněna aktuální specifickou hmotností/osmolalitou moči.

Falešně pozitivní výsledky při vyšetření moči testacními proužky mohou být při: výrazně koncentrované moči, masivní hematurii (pozor na krvácení menstruační nebo jiné vaginální), značně alkalickém pH moči, kontaminaci spermatem/vaginálním fluorem, současně farmakoterapii (např. peniciliny, cefalosporiny, vit C, salicyláty, paracetamol, kaptopril).

K vyšetření pomocí proužků využíváme většinou vzorek první ranní moči. V některých případech je vhodné tento vzorek získat přímo v ordinaci a pod dohledem zdravotnického personálu – případy factitious proteinurie (= podvodné) nemusí být vzácné; důvody k takovému jednání ze strany pacienta/jeho okolí mohou být různé. Při opakovaném průkazu P pomocí detekčních proužků je vhodné jako další vyšetření provést semikvantitativní stanovení s využitím poměru U_{Prot}/U_{Kr} (U_{Prot} – koncentrace bílkoviny v moči, U_{Kr} – koncentrace kreatininu v moči). Jako jednotky většina laboratorů v ČR udává mg (bílkovina) a mmol (kreatinin). Horní hranice normální hodnoty uvedeného poměru je 20.

V indikovaných případech je vždy nezbytné zjistit nejen jak velká P je, ale také jaké bílkoviny (kvalitativní analýza) jsou močí vylučovány. V těchto situacích se provádí elektroforetická analýza P. V definitivní moči se vedle plazmatických bílkovin mohou precizními laboratorními metodami prokazovat i bílkoviny pocházející z ledvinového parenchymu nebo z močových cest (např. uromukoid = glykoprotein Tammův-Horsfallův).

Rozdělení proteinurie

Podle patofyziologického mechanismu

- glomerulární** – porušena je glomerulární membrána
- tubulární** – vážne vstřebávání v tubulech
- prerenální** – charakterizuje klinické jednotky provázené hyperproteinémií (monoklonální gamapatie, myoglobin/hemoglobinurie, nadměrný přívod bílkovin stravou/infuzemi)
- postrenální** – vzniká v důsledku přímého „prosakování“ plazmy do moči (záněty/krvácení/tumory v močových cestách)

Podle typu (přesněji podle molekulové hmotnosti bílkoviny)	selektivní – v moči je pouze albumin anebo bílkoviny podobné molekulové hmotnosti (např. transferin) neselektivní – v moči je přítomen albumin a různé druhy globulinů
K rozlišení P selektivní a neselektivní (většina neglomerulárních P je neselektivní) je možno s určitým omezením využít tzv. indexu selektivity (IS). Jde o porovnání clearance bílkoviny s nižší molekulovou hmotností s clearancí bílkoviny s vyšší molekulovou hmotností: $IS = \frac{U_{IgG}/S_{IgG}}{U_{Transferin}/S_{Transferin}}$ (U – koncentrace v moči, S – koncentrace v séru). Hodnocení: IS = 0,1 – 0,2 – středně selektivní P IS > 0,2 – neselektivní P IS < 0,1 – selektivní P	
Rozdělení některých bílkovin podle jejich molekulové hmotnosti	
Pro běžnou praxi postačuje rozdělení na proteinurii fyziologickou a patologickou	
Fyziologická proteinurie	
Febrilní	Nález bílkoviny v moči je tranzitorní, vázaný na horečku, má obvykle nejvyšší hodnotu 2+. P bývá smíšená glomeruloprerrenální, někdy glomerulotubulární. Přesný patofyziologický mechanismus není znám. Ne všechny děti s horečkou musí tuto P mít, intenzita horečky neurčuje intenzitu P.
Ponámahová	Tento typ P je asociován s velkou fyzickou zátěží doprovázející vytrvalostní běh, cyklistiku, plavání, fitness, pochod na velké vzdálenosti. Bílkovina se v moči objevuje již v průběhu zátěže, přetrvává několik hodin po jejím ukončení a někdy bývá provázena různě intenzivní hematurií. P je neselektivní, v případech excesivní fyzické zátěže i glomerulotubulární.
Ortostatická	Je to proteinurie glomerulární a převážně selektivní. V typických případech (převažují chlapci astenického habitu) je mírná izolovaná P vleže, ve vzpřímené poloze množství vylučované bílkoviny do moči výrazně stoupá. Všechny testy zaměřené na funkci ledvin jsou u těchto dětí normální. Jeden z možných exaktních průkazů této P je následující: v době, kdy jde dítě spát nemočí. Po 30 minutách polohy vleže se v této poloze vymočí a moč se vylíje. Současně se zaznamená čas, který je tak počátkem sběru moči v poloze vleže. Následně dáme dítěti napít (cca 200 – 250 ml tekutin). Ráno po probuzení se dítě vleže vymočí a celý objem této moči se použije k biochemické analýze. Opět poznamenejme čas, který je tak koncem sběru moči vleže a současně počátkem periody vzpřímené polohy. Dítě dále není ničím omezováno, a to až do následné mikce, jejíž celý objem zachytíme a využijeme pro analýzu. Čas mikce znovu zapíšeme. P je kalkulována zvlášť pro polohu vleže a polohu vzpřímenou, vyjádření je v mg/min. Není neobvyklé, že u tohoto typu P je množství bílkoviny v moči až 10x vyšší ve vzpřímené poloze ve srovnání s polohou vleže. Ortostatická P je benigní, přesto se však doporučuje, aby tyto děti byly v déleodobém nefrologickém sledování, neboť „přesmyknutí“ v závažnější nefropatii je vzácněji udáváno.
P vázaná na křeče nebo emoční stres	Oba typy bývají v literatuře uváděny, praktický průkaz/význam je poněkud sporný.
Patologická proteinurie (vyžaduje podrobné nefrologické vyšetření)	
Glomerulární forma	Je vždy dokladem porušené bazální membrány glomerulu. P může být selektivní (nefrotický syndrom s minimálními lézemi) nebo neselektivní (glomerulonefritidy).
Tubulární forma	Při poškození proximálního tubulu dochází k močovým ztrátám proteinů nízké molekulové hmotnosti (lysozym, β-2-mikroglobulin, lehké řetězce imunoglobulinů). Tubulární P může být vrozená nebo získaná, může být provázena močovými ztrátami i jiných látek, které se za normálních okolností v tubulárním úseku nefronu resorbují – např. glukóza, aminokyseliny, fosfát, bikarbonát. Tato P provází např. cystinózu, tubulointericiální nefritidy, Wilsonovu chorobu, otravu těžkými kovy.

Smíšená forma	Charakterizuje některé glomerulopatie se současným poškozením tubulů (systémové vaskulitidy, těžší intersticiální nefritidy, rozvinutá diabetická nefropatie). V moči je prokazatelné široké spektrum bílkovin (albumin, transferin, α -1-mikroglobulin, β -2-mikroglobulin, gamaglobuliny).
Mikroalbuminurie	Jde o termín vztahující se k iniciálním fázím některých onemocnění ledvin (zejména diabetická a hypertenzní nefropatie), kdy dochází k močovým ztrátám velmi malého, přesto však již abnormálního množství albuminu (v rozmezí 30–300 mg/24 hod, tj. 20–200 μ g/min). Mikroalbuminurii nelze detekovat pomocí testacích proužků, lze ji však prokázat citlivými laboratorními metodami.
Asymptomatická perzistující proteinurie	Jde o nozologickou jednotku s izolovanou glomerulární P u zdravého dítěte a přetrvávající > 3 měsíce. Velikost P/24 hodin je < 2 g, děti nemají otoky. Rozlišení od jiných nefropatií nebo tubulointersticiálních nefritid je nezbytné, neboť tento biochemický náález může doprovázet řadu jasně definovaných nozologických jednotek (např. ortostatickou P, glomerulonefritidy, nefritidy hereditární/iniciované účinky léků či HBsAg). Možný postup uvádí algoritmus.

Proteinurie detekovaná testacními proužky

Základní vyšetření

1. moč chemicky + sediment
2. kultivace moči
3. P/24 hodin, kreatininová clearance
4. sérum: ionty, albumin, cholesterol, C3 složka komplementu
5. antigen HBsAg
6. nezapomeň dítěti změřit TK!
7. ultrasonografie ledvin

Dlouhodobé sledování při:

1. prokázané ortostatické P
2. $P < 1 \text{ g/m}^2/24 \text{ hodin}$

Biopsie ledvin při:

1. $P < 1 \text{ g/m}^2/24 \text{ hodin}$ provázené:
 - a) hematurií
 - b) $\downarrow$ funkcí ledvin
 - c) hypertenzí
 - d) perzistujícím $\downarrow$ C3
2. $P > 1 \text{ g/m}^2/24 \text{ hodin}$
3. P provázená $\downarrow$ sérového albuminu (pokud je však jasné, že se jedná o nefrotický syndrom s minimálními lézemi, není biopsie nutná)

HEMATURIE

Vymezení pojmu	Jde o přítomnost erytrocytů v moči. Mikroskopická hematurie – moč není červeně zbarvena, kvantitativně je > 5 erytrocytů/ μ l moči. Makroskopická hematurie – viditelné a erytrocyty způsobené červené zbarvení moči; již příměs 0,2 ml krve v 500 ml moči nebo průnik > 300 000 erytrocytů/min vede k makroskopické H (proto pozor na kontaminaci moči u dívek při menstruačním/vaginálním krvácení).
Průkaz H	Nejčastěji pomocí testacích proužků, jejichž hranice citlivosti bývá udávána 5–10 erytrocytů/ μ l moči (tj. přibližně 2–5 erytrocytů v zorném poli mikroskopu při zvětšení 400x (high power)). Detekční proužky prokazují peroxidační účinky hemoglobinu nebo myoglobinu a tímto vyšetřením tak nelze od sebe precizně odlišit H, hemoglobinurii a myoglobinurii. Proto po pozitivním výsledku s testacními proužky musí vždy následovat mikroskopické vyšetření močového sedimentu. V tabulce jsou uvedeny některé příčiny, které mohou H imitovat.

Příčiny imitující hematurii

Barva moči	Příčina
červená	hemoglobinurie, myoglobinurie, červená řepa, ostružiny, některá potravinářská barviva, intoxikace olovem/rutí, rifampicin, ibuprofen, fenytoin, vysoká koncentrace kys. askorbové/urátů v moči
hnědá	urobilinogen, porfyriny, aloe, rebarbora, metronidazol, nitrofurantoin, výrazná bakteriurie
hnědočerná	alkaptonurie (ke změně barvy moči dochází až po vymočení, na vzduchu)
oranžová/tmavě žlutá	dehydratace, sulfasalazin

V případě nálezu erytrocytů v sedimentu se dnes jako další diagnostický krok doporučuje vyšetření mikroskopem s fázovým kontrastem. Tato metoda by měla dát jasnou odpověď na to, zda je H renálního nebo postrenálního původu (přítomnost > 70 % dysmorfních erytrocytů v močovém sedimentu svědčí pro H renální). Výsledek tohoto vyšetření značně závisí na standardním postupu, na dostatečném množství erytrocytů v moči a na zkušenosti vyšetřujícího.

Rozdělení hematurie	Uvedené dělení je pouze jedno z možných, prakticky využitelné především v podmínkách odborné nefrologické ambulance nebo za hospitalizace. U každého dítěte s H je nutno posoudit přítomnost/nepřítomnost akutního nefritického syndromu (H + P, edém, oligoanurie, hypertenze, hyperazotémie, hyperkalémie, metabolická acidóza).
H makroskopická	Nejčastěji doprovází trauma, postižení perineální oblasti, litiázu, stenózu uretry, IgA nefropatii (nezřídka předchází manifestaci H infekce horních dýchacích cest), infekce močových cest (IMC); také hyperkalciurie/hyperurikosurie mohou být makroskopickou H provázeny – u těchto dětí je častá dysurie/polakisurie/bolesti břicha. Makroskopická H dále může charakterizovat některé koagulopatie (mnohá klinická pozorování však dokládají, že i těžší koagulopatie nemusí mít H vůbec vyjádřeno).
H mikroskopická s klinickou symptomatologií	Doprovodné příznaky mohou být nespecifické (horečka/subfebrilie, únava, hypertenze, bolesti břicha) nebo specifické ve vztahu k orgánovým systémům (purpura/exantém, artritida, ikterus, dysurie/polakisurie/polyurie, enuréza, edémy). Diferenciální diagnostika není v těchto případech lehká. Asociace této H je při: IMC, purpuře Schönlein-Henoch, systémovém lupus erytematodes, různých glomerulopatiích nebo postižení ledvinového intersticia, litiáze, nádorech, současné farmakoterapii.
H mikroskopická asymptomatická	Je často protražovaná, máva intermitentní charakter. Většina těchto dětí bývá opakovaně a komplexně vyšetřena dětským nefrologem/urologem, ale bez jasné diagnózy. Funkce ledvin je v normě. Přetrvávání H (1 – 2 roky) je indikací k biopsii ledvin. Nejčastěji tato H provází: benigní familiární hematurii nebo Alportův syndrom (současné postižení ledvin, očí, sluchu); důležité je v rámci vyšetření neopomenout idiopatickou hyperkalciurii a hyperurikosurii.
H mikroskopická asymptomatická s P	Nález bílkoviny v moči je značně měnlivý, H přetrvává týdny/měsíce. Včasné komplexní vyšetření dětským nefrologem je nezbytné, neboť za nálezem se mohou skrývat různé glomerulopatie nebo tubulointersticiální poškození.
Hemoglobinurie	Jde o přítomnost volného hemoglobinu v moči. Tento stav je způsoben masivní hemolýzou (hemolytická krize u hemolytických anémií, inkompatibilní transfuze) a pokud dojde k překročení kapacity sérového haptoglobinu a renálního prahu tubulární resorpce, objevuje se hemoglobin v moči.
Myoglobinurie	V moči je přítomen myoglobin. Tento kyslík vázající protein je součástí příčně pruhované svaloviny. K myoglobinurii dochází v případech těžších svalových poranění (crush syndrom), při onemocnění příčně pruhovaného svalstva (myositidy, různé typy myopatií, poškození svaloviny srdce, maligní hypertermie), ale také při excesivní fyzické zátěži.

Vzhledem k tomu, že nálezy P a H bývají nezřídka současné, uvádíme na závěr další možnost jejich laboratorní mikroskopické analýzy s využitím **sedimentu podle Hamburgera**.

Při tomto vyšetření, které lze při dobré spolupráci s rodinou dítěte realizovat ambulantní formou, se sbírá všechna (!) moč za 3 hod, celkový (!) objem moči se přesně změří v graduované nádobě a k vlastní biochemické analýze postačuje vzorek 15 – 20 ml moči z celkového objemu. Vyloučený počet elementů se vyjádří za minutu (min). Laboratoř FN Brno udává toto normální rozmezí hodnot: bílkovina (mg/min) 0 – 0,04, erytrocyty (min) 0 – 2000, leukocyty (min) 0 – 4000, válce (min) 0.

ZÁVĚR

Uvedený přehled k objasnění příčin P a H je pouze stručný, konstruovaný zejména pro rychlou orientaci v podmínkách práce PLDD. U každého dítěte s těmito patologickými močovými nálezy je nezbytná komplexní a široce odebraná anamnéza, pečlivé klinické vyšetření a realizace alespoň základních laboratorních analýz, včetně vyšetření uropoetického traktu ultrazvukem. Při jakýchkoliv pochybnostech nebo obtížné interpretaci zjištěných údajů je vhodné dítě odeslat k podrobnému vyšetření dětským nefrologem. Tato konzultace by měla být provedena zejména u dětí s: *perzistující H anebo P, nefrotickým syndromem, s rodinnou anamnézou výskytu glomerulonefritid nebo chronického selhání ledvin, systémovými příznaky (edém, hypertenze, purpura), abnormálními laboratorními hodnotami (sérový kreatinin anebo urea, ↓ C3, pozitivní ANA protilátky), abnormálním nálezem zobrazovacích vyšetření.*

Zejména případy nejasné H reprezentují klinický problém, kde je nezřídka nutná mezioborová spolupráce nefrolog – urolog.

Literatura

1. Bradley J, Smith K. Diagnostic tests in nephrology. Arnold, 1999; 297.
2. Buchanec J, Zibolen M: Proteinuria. In: Buchanec J, et al. Vademékum pediatria. Osveta, Martin, 2001; 908–910.
3. Doležel Z. Dětská nefrologie pro praxi – vybrané kapitoly diagnostiky a léčby. IDVPZ, Brno, 2001; 126s.
4. ELCM – European urinalysis group. European urinalysis guidelines. Scand J Clin Lab Invest, 2000; 60: 1–96.
5. Fischbach F. A manual of laboratory and diagnostic tests, 6. vydání. Lippincot, 1999; 1295.
6. Hladík M. Rhabdomyolýza a její léčba z pohledu nefrologa. Úraz chir, 1999; 7: 22–27.
7. Meško D, Pullmann R, Nosáľová G. Vademékum klinickej biochémie. Osveta, Martin, 1998; 1647.