

# Proteinúria u detí

prof. MUDr. László Kovács, DrSc., MPH<sup>1</sup>, prof. MUDr. Ľudmila Podracká, CSc.<sup>2</sup>

<sup>1</sup>2. detská klinika LF UK a DFNSP, Bratislava

<sup>2</sup>1. klinika detí a dorastu LF UPJŠ a DFN, Košice

Proteinúria je častý nález u detí. Môže byť sprievodným javom benígneho stavu, alebo môže signalizovať závažné základné renálne alebo systémové ochorenie. Zvyčajne sa odporúča hodnotiť intenzitu proteinúrie z 24-hodinového zberu moču, tento test však môže narážať na technické problémy, najmä u dojčiat a menších detí. V týchto situáciách môže byť užitočnou alternatívou vyšetrenie pomeru koncentrácie bielkovín a kreatinínu v prvej ranej vzorke moču. Prechodná, resp. ortostatická proteinúria je zvyčajne benígna. Pretrvávajúca proteinúria môže byť spojená s vážnejším ochorením obličiek. Pacienti s aktívnym močovým sedimentom, súčasnou trvalou a výraznou hematuriou, hypertenziou, hypokomplementémiou, renálnou insuficienciou s redukciou glomerulárnej filtrácie alebo príznakmi svedčiacimi o vaskulárnom ochorení majú byť odporúčení do detskej nefrologickej ambulancie na starostlivé vyšetrenie a prípadnú špecifickú terapiu.

**Kľúčové slová:** proteinúria, deti.

## Proteinuria in children

Proteinuria is common in children and may represent a benign condition or a serious underlying renal disease or systemic disorder. Although a 24-hour urine protein excretion test is usually recommended, it may be impractical in children. A spot, first-morning urine test for protein/creatinine ratio can be useful in this situation. Proteinuria is usually benign, in the form of transient or orthostatic proteinuria. Persistent proteinuria may be associated with more serious renal diseases. Patients with active urinary sediments, persistent and gross hematuria, hypertension, hypocomplementemia, renal insufficiency with depressed glomerular filtration rate, or signs and symptoms suggestive of vasculitic disease may require a renal biopsy and referral to a pediatric nephrologist.

**Key words:** proteinuria, children.

Pediatr. prax, 2012, 13 (1): 11–13

Proteinúria je častý laboratórny nález v detskom veku. Pri rutinnom vyšetrení moču sa zisťuje až u 10 percent detí školského veku, pri opakovaní testu však tento podiel poklesne na 0,1 percent. Prevalencia proteinúrie vekom stúpa, vrcholí v období dospievania, a je vyššia u dievčat. Najčastejšie ide o benígny nález, zriedkavejšie môže signalizovať závažné renálne alebo systémové ochorenie. Výzvou pre praktického lekára je odlíšiť benígne formy od klinicky významných typov proteinúrie.

## Stanovenie proteinúrie

**Ambulantné diagnostické testy.** V súčasnosti sa na stanovenie proteinúrie najviac používa metóda s testovacími papierikmi založená na kolorimetrickej metóde s tetrabromofenolovou modrou. Zmena farby indikačného prúžku od žltej po zelenú úzko koreluje s množstvom bielkovín v moči: stopy – 10 mg na liter, 1+ – 30 mg na liter, 2+ – 100 mg na liter, 3+ – 300 mg na liter a 4+ – 1 000 mg na liter a viac (tabuľka 1). Za patologické sa považujú hodnoty vyššie ako 30 mg na liter (t. j. 1+ a viac). Indikátorový test dokáže určiť najmä albuminúriu s veľmi vysokou senzitivitou a špecifitou dosahujúcou 99 %, avšak je menej citlivý na globulíny alebo ich časti (ťažké alebo ľahké reťazce, resp. Bence-Jonesovu bielkovinu).

Falošne pozitívne hodnoty sa vyskytujú pri alkalickej (pH väčšie než 8), resp. koncentrovanej (špecifická hmotnosť vyššia než 1,030) moči, pri výraznej hematurii, pyúrii, bakteriúrii a tiež pri dlhšom ponáraní testovacieho papierika do vzorky moču. Falošne negatívne výsledky sa dajú očakávať pri vyšetrení kyslého (pH nižšie ako 4,5) resp. zriedeného (špecifická hmotnosť menej ako 1,010) moču a tiež v moči s obsahom väčšieho množstva nealbumínových bielkovín.

Pri podozrení na prítomnosť bielkovín s nízkou molekulovou hmotnosťou, resp. iných nealbumínových proteínov, ktoré sa papierikovou metódou nedajú detegovať, sa môže vyšetrenie doplniť klasickou analytickou skúškou so sulfosalicylovou kyselinou na dôkaz všetkých druhov bielkovín. Pri tejto skúške sa pridávajú tri kvapky 20 % roztoku

sulfosalicylovej kyseliny na 5 ml moču. Výsledok sa hodnotí podľa intenzity precipitácie od mierneho zákalu až po výraznú flokuláciu (4+).

**Kvantitatívne testy.** Zlatý štandard pre kvantifikáciu vylučovania bielkovín je 24-hodinový zber moču. Za významnú kvantitatívnu proteinúriu sa u detí považuje vylučovanie bielkovín močom v množstve > 5 mg/kg za deň, respektíve > 4 mg/m<sup>2</sup> za hodinu. Prolongovaný zber moču však nemusí byť praktický u dojčiat a batoliat, ktoré nedokážu kontrolovať svoju mikciu, ale často ani u starších detí.

V takýchto prípadoch je možné jednoducho a rýchlo hodnotiť veľkosť proteinúrie stanovením pomeru celkového proteínu a kreatinínu (mg/mmol) v jednorazovej vzorke moču. Opakovane sa potvrdilo, že pomer Uprot/UKreat výborne

**Tabuľka 1.** Semikvantitatívne a kvantitatívne hodnotenie proteinúrie

	Metóda	Proteinúria				Jednotky	
		nesignifikantná	signifikantná	„nefrotická“			
Semikvantitatívna proteinúria	Papierik („dipstick“)	negatívna alebo „stopy“	1+ 30	2+ 100	3+ 300	4+ > 1 000	mg/l
		Pomer Uprot/UKreat	< 30	30 – < 300	> 300		
Kvantitatívna proteinúria	Časovaný zber moču	< 5	5 – < 50	> 50		mg/kg/deň	
		< 4	4 – < 40	> 40		mg/m <sup>2</sup> /hod.	

koreluje s 24-hodinovou exkréciou bielkovín. Na vyšetrenie je najvhodnejšia vzorka prvého raného moču, lebo tým sa vylúči prípadný vplyv držania tela na renálne vylučovanie bielkovín. Pomer Uprot/Ukreat > 30 mg/mmol sa hodnotí ako významná proteinúria, kým hodnota > 300 mg/mmol sa už považuje za proteinúriu „nefrotického rozsahu“ (tabuľka 1).

V prípadoch významnej redukcie glomerulárnej filtrácie sa zvýši tubulárna sekrécia kreatinínu, čo môže zapríčiniť falošne nízke hodnoty pomeru Uprot/Ukreat. Ale aj za týchto okolností je pomer Uprot/Ukreat vhodným ukazovateľom na sledovanie trendu zmien proteinúrie.

### Mikroalbuminúria

O mikroalbuminúrii hovoríme, ak je vylučovanie albumínu do moču vyššie ako normálne (> 30 mg/deň), ale ešte nedosahuje dolnú hranicu, ktorá je už detekovateľná testovacími papierikmi (< 300 mg/deň). Takéto mierne zvýšenie albuminúrie je markerom generalizovanej vaskulopatie a býva asociované s cievnymi príhodami a ochorením srdca. Pacienti s diabetes mellitus majú stúpajúcu exkréciu albumínu do moču v pásme mikroalbuminúrie a pri dlhšom trvaní choroby už aj v pásme testovacími papierikmi detekovateľnej albuminúrie. Indikáciou pre vyšetrenie sú okrem diabetes mellitus aj esenciálna hypertenzia, stavy po akútnych glomerulonefritidách a kritické stavy (napr. riziko tzv. „capillary leak“ syndrómu).

### Mechanizmus proteinúrie

Tri vrstvy glomerulárnej bariéry (fenestrovany endotel, bazálna membrána a podocyty) spolu tvoria selektívny elektrostatičný filter. Nedávno bol objavený zásadný význam tzv. štrbinovej membrány, ktorá spája jednotlivé pedicely podocytov, a ktorá je kľúčovým článkom celej molekulevej bariéry. Jej vrodené poruchy môžu byť sprevádzané masívnou proteinúriou (napr. mutácia bielkoviny nefrínu je príčinou nefrotického syndrómu fínskeho typu a mutácia podocínu, ďalšej molekuly štruktúry štrbinovej membrány, zapríčiňuje časť prípadov nefrotického syndrómu rezistentného na steroidy u detí a dospelých).

Za normálnych okolností bielkoviny prechádzajú do tubulárnej tekutiny v obrátenom pomere s ich molekulovou hmotnosťou a negatívnym nábojom. Napríklad, u zdravých sa negatívne nabitý albumín s molekulovou hmotnosťou 65,000 Daltonov nedostáva do glomerulárneho filtrátu. Naopak, malé bielkoviny s molekulovou hmotnosťou nižšou než 20,000 sa voľne filtrujú, avšak iba malá časť sa ich vylučuje definitívnym močom, lebo väčšina z nich sa už v proximálnom

tubule späťne reabsorbujú. Aspoň polovicu bielkovín v normálnom moči tvoria molekuly Tamm-Horsfallého proteínu, ktorý sa vylučuje v renálnych tubuloch, najmä v oblasti hrubého ascendentného ramienka Henleovej slučky.

### Etiológia proteinúrie

Etiológia proteinúrie je u detí rôznorodá (tabuľka 2). Podľa pôvodu sa rozlišuje proteinúria glomerulová, tubulárna, sekrečná a tzv. „overflow“ (z pretekania). U detí je najčastejšia glomerulárna a tubulárna proteinúria (tabuľka 2).

**Glomerulová proteinúria** môže vznikáť v dôsledku poškodenia integrity a zvýšenia priepustnosti glomerulárneho filtra. Proteinúria môže vznikáť aj pri znížení počtu fungujúcich nefrónov s následným zvýšením priepustnosti bielkovín v zostávajúcich glomerulov.

**Tubulárna proteinúria** vzniká v prípadoch, keď pre poruchu reabsorpcie v proximálnom tubule dôjde ku zvýšenému vylučovaniu normálne filtrovaných nízkomolekulárných proteínov.

**Sekrečná proteinúria** je následkom nadmernej tvorby niektorých proteínov (najmä Tamm-Horsfallého proteínu) v tubuloch u pacientov s intersticiálnou nefritídou.

**„Overflow“ proteinúria** z „pretečenia“ označuje situáciu, keď sa filtruje také veľké množstvo bielkovín s nízkou molekulárnou hmotnosťou, ktoré prekročí maximálnu reabsorpčnú kapacitu normálnych tubulov, napr. pri hemoglobinúrii, intravaskulárnej hemolýze a tiež pri myoglobinúrii z rhabdomyolýzy.

### Typy proteinúrie

Ortostatické a prechodné formy sú častejšie a sú benígne. Pretrvávajúca proteinúria môže byť prvým príznakom ochorenia obličiek a vyžaduje si dôkladnejšie vyšetrenie (tabuľka 2).

**Prechodná (funkčná) proteinúria** je dočasná a vymizne, hneď ako vyvolajúci faktor ustúpi alebo sa odstráni. Prechodná proteinúria sa môže vyskytnúť pri horúčke, nadmernom cvičení, strese, alebo po pobyte v studenom prostredí. Môže byť spôsobená aj hemodynamickými zmenami glomerulárneho prietoku krvi.

**Izolovaná proteinúria** označuje zvýšené renálne vylučovanie bielkovín u jednotlivca s normálnou renálnou funkciou, negatívnym močovým sedimentom, normálnym krvným tlakom a bez príznakov systémovej choroby. Exkrécia proteínov zvyčajne nepresahuje 1 gram denne. Títo pacienti majú asi 20-percentné riziko progresívneho zhoršovania renálnej funkcie v nasledujúcom 10-ročnom období a majú byť sledovaní v detskej nefrologickej ambulancii v šesťmesačných inter-

**Tabuľka 2.** Príčiny proteinúrie u detí

Prechodná (funkčná) proteinúria
<ul style="list-style-type: none"> <li>■ Idiopatická</li> <li>■ Zmena zdravotného stavu (napr. horúčka, záchvaty, dehydratácia)</li> <li>■ Bez súvislosti s ochorením (napr. cvičenie, stres, chlad)</li> </ul>
Ortostatická proteinúria
Pretrvávajúca proteinúria
<b>Glomerulárna</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>■ Adaptácia (hyperfiltrácia) pri redukcii počtu nefrónov (napr. refluxová nefropatia)</li> <li>■ Alportov syndróm</li> <li>■ Kolagenózy alebo vaskulitída (Henoch-Schönleinova purpura, SLE)</li> <li>■ Diabetes mellitus</li> <li>■ Glomerulopatie (glomerulonefritída s minimálnymi zmenami, fokálna segmentálna glomeruloskleróza, mezangio-proliferatívna glomerulonefritída, kongenitálny nefrotický syndróm, imunoglobulínová nefropatia, membranoproliferatívna glomerulonefritída)</li> <li>■ Infekcie: beta-hemolytický streptokok skupiny A, vírusové infekcie (hepatitída B, hepatitída C, HIV, infekčná mononukleóza), iné infekcie (malária, syfilis)</li> <li>■ Malignity (lymfómy, solídne nádory)</li> </ul>
<b>Tubulointersticiálna</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>■ Akútna tubulárna nekróza (aminoglykozidy, cisplatina, amfotericín B, nesteroidné antireumatiká, kontrastné látky)</li> <li>■ Akútna tubulointersticiálna nefritída (nesteroidné antiflogistiká, penicilín, cefalosporíny, chinolóny, sulfonamidy, cimetidín, alopurinol)</li> <li>■ Polycystická choroba obličiek</li> <li>■ Tubulopatie (proximálna tubulárna acidóza, Fanconiho syndróm, cystinóza, Loweho syndróm, galaktozémia, Wilsonova choroba)</li> <li>■ Pyelonefritída</li> <li>■ Toxíny (olovo, meď, ortuť)</li> </ul>

valoch s pravidelným kontrolovaním krvného tlaku, mikroskopickým vyšetrením moču a klírensu kreatinínu. Izolovaná proteinúria presahujúca jeden gram za deň sa pozoruje zriedkavejšie a zvyčajne signalizuje glomerulárne poškodenie. V týchto prípadoch je nevyhnutné konzultovať pediatrického nefrológa o ďalšom postupe.

**Ortostatická proteinúria** nie je u detí vzácna, najmä v období puberty. Tento benígny stav sa vyskytuje u 3 až 5 % dospievajúcich a mladých dospelých. Charakterizuje sa zvýšeným vylučovaním bielkovín počas polohy v stoji a normálnou proteinúriou v ležiacej polohe. Diagnóza sa určuje na základe vyšetrenia frakcionovaného zberu moču. Prvá ranná porcia moču sa vyleje a potom sa začína 16-hodinový zber moču počas bežnej dennej aktivity dieťaťa. Ďalšia porcia sa zbiera počas nočného spánku v ležiacej polohe. Pri ortostatickej proteinúrii je denné vylučovanie zvýšené, kým nočná exkrécia bielkovín je normálna. Tým sa tento stav odlišuje od glomerulárnej choroby, keď proteinúria tiež poklesne v ležiacej polohe, ale vždy zostáva v patologickom rozsahu

a nikdy sa nevráti k normálnym hodnotám. Príčina ortostatickej proteinúrie nie je jasná, predpokladá sa vplyv lordózy a anatomickej kompresie ľavej renálnej vény. Dlhodobé štúdie s obdobím sledovania od 20 až do 50 rokov preukázali benígny priebeh tejto zmeny.

**Perzistujúca proteinúria.** Pri zistení signifikantnej, perzistentnej, ne-ortostatickej proteinúrie je nutné dieťa odoslať do detskej nefrologickej ambulancie na ďalšie posúdenie stavu. Perzistujúca proteinúria je u detí najčastejšie glomerulárneho alebo tubulointersticiálneho pôvodu. V oboch kategóriách môže byť primárna z izolovaného postihnutia obličkového tkaniva alebo sekundárna v dôsledku systémového ochorenia.

**Glomerulárne choroby** sú častejšie než choroby tubulointersticiálneho pôvodu. Bežne na ne poukazuje prítomnosť albumínu a imunoglobulínu G v moči. Glomerulárne choroby môžu mať nefrotický alebo nefritický charakter, ich odlišenie často pomôže zúžiť okruh potenciálnych chorôb, ktoré prichádzajú do úvahy pri diferenciálnej diagnóze. Nefrotický syndróm sa charakterizuje veľkou proteinúriou (viac ako 1 g na m<sup>2</sup> za deň alebo pomer Uprot/Ukreat vyšší ako 300 mg/mmol), opuchom, hypoalbuminemiou (menej ako 25 g na l), a hyperlipidémiou. K charakteristickým črtám nefrotického syndrómu patrí hematuria, hypertenzia, oligúria a tzv. aktívny močový sediment s prítomnosťou erytrocytov, leukocytov a valcov. Proteinúria v spojitosti s hematuriou, renálnou dysfunkciou a hypertenziou môže svedčiť o signifikantnom renálnom ochorení.

**Tubulointersticiálne choroby** sú menej časté príčiny proteinúrie a zvyčajne sa prejavujú zvýšeným vylučovaním bielkovín s nízkou molekulovou hmotnosťou. Proteinúria spojená s renálnou tubulárnou poruchou je všeobecne mierna. Tubulárna proteinúria zriedkakedy predstavuje diagnostickú dilemu, pretože základné ochorenie je zvyčajne klinicky známe už pred rozvojom proteinúrie.

**Intersticiálna nefritída** zahŕňa celý rad patologických procesov spojených s progresiou väčšiny obličkových chorôb a je spoločným, zjednocujúcim štádiom pre všetky formy terminálneho renálneho zlyhania.

## Diagnostické vyšetrenia

Proteinúria sa často zisťuje ako náhodný nález pri rutinnom vyšetrení moču testáčnym papierikom. U asymptomatických detí je zvyčajne prechodná alebo je ortostatického typu. Ak sa papierikom zistia stopové množstvá bielkovín, má sa test opakovať vyšetrením prvej rannej vzorky moču. V prípade, že je výsledok opakovaného vyšetrenia negatívny alebo znovu ukazuje iba prítomnosť stopového množstva bielkovín,

odporúča sa opakovať analýzu v prvej rannej vzorke moču so 6-mesačným odstupom.

U detí s výsledkom vyšším ako 1+ pri papierikovom teste sa odporúča vyšetriť pomer Uprot/Ukreat v prvej rannej vzorke moču spolu s mikroskopickým vyšetrením močového sedimentu. Ak je pomer Uprot/Ukreat menej ako 30 (menej ako 50 pre deti vo veku od šiestich do 24 mesiacov) a aj výsledky vyšetrenia močového sedimentu sú negatívne, pravdepodobne ide o prechodnú alebo ortostatickú formu proteinúrie. Vyšetrenie prvej rannej vzorky moču sa odporúča opakovať so 6-mesačným odstupom.

Ak je pomer Uprot/Ukreat väčší ako 30 (väčší ako 50 u detí vo veku od šiestich do 24 mesiacov), alebo ak sú výsledky vyšetrenia močového sedimentu abnormálne (napr. prítomnosť hematurie a/alebo leukocytúrie) pravdepodobne ide o perzistujúcu proteinúriu alebo dokonca o klinicky významnú proteinúriu. Pomer Uprot/Ukreat vyšší než 300 je spojený s nefrotickým syndrómom, a v tomto prípade je nevyhnutné podrobne hodnotenie anamnézy, výsledkov fyzikálneho vyšetrenia a laboratórnej analýzy krvi. Pravdepodobnosť klinicky signifikantného renálneho ochorenia je vyššia, ak je proteinúria spojená so súčasnou hematuriou. Pritom všeobecne platí, že nález proteinúrie je prognosticky významnejší než nález hematurie.

## Anamnéza a fyzikálne vyšetrenie

Vzhľadom na široký rozsah diferenciálnej diagnostiky proteinúrie u detí (tabuľka 2) môžu byť sprievodné príznaky a prejavy variabilné. Spoločné črty ochorenia obličiek sú poruchy rastu, hypertenzia a opuchy (periorbitálne, sakrálne, genitálne alebo v okolí členkov). Súčasné postihnutie sluchu alebo zraku poukazuje na možnú hereditárnu nefritídu. Sprievodné klinické príznaky môžu poskytnúť kľúč k odhaleniu základnej príčiny pretrvávajúcej proteinúrie.

## Laboratórne vyšetrenia

Pri podozrení na ochorenie obličiek sa má vyšetriť kompletný krvný obraz, sérové elektrolyty a tiež urea a kreatinín v sére. Zvýšená urea alebo kreatinín poukazuje na redukciu funkcie obličiek. Ostatné vyšetrenia sa indikujú cielene na základe údajov z anamnézy, fyzikálneho vyšetrenia a laboratórnych nálezov.

## Zobrazovacie vyšetrenia

Ultrasonografia močových ciest je vhodný, neinvazívny skriningový test na odhalenie štrukturálnych anatomických abnormalít. DMSA sken je prínosom na dôkaz renálnych jaziev.

## Renálna biopsia

Renálna biopsia nie je rutinne indikovaná pri diferenciácii príčin proteinúrie. Biopsia by sa mala zväžiť, ak proteinúriu sprevádza aktívny močový sediment, trvalá, makro/mikroskopická hematuria, hypertenzia, hypokomplementémia, renálna insuficiencia alebo príznaky svedčiace o vaskulárnom ochorení. O biopsii obličiek sa má uvažovať v selektovanej skupine pacientov s nefrotickým syndrómom, najmä v prípadoch so začiatkom v neskoršom veku a pri nedostatočnej odpovedi na liečbu glukokortikoidmi.

## Manažment

Rodičov treba upokojiť, ak je proteinúria prechodná alebo ortostatická a dieťa je asymptomatické, nemá súčasnú hematuriu, má normálny krvný tlak a glomerulárnu filtráciu. Pravidelné sledovanie je však dôležité, ak významná proteinúria pretrváva. Hoci neexistujú žiadne formálne usmernenia pre monitorovanie, odporúča sa opakovať fyzikálne vyšetrenie, pravidelne merať krvný tlak, vyšetřovať moč, kreatinín a močovinu v sére každých šesť mesiacov. Žiadne diétne obmedzenie alebo zákaz fyzickej aktivity nie je potrebné. Ako náhle je stav dieťaťa stabilný, postačuje sledovanie raz ročne.

Liečba pretrvávajúcej proteinúrie má byť zameraná na terapiu základnej príčiny. Pacientom s idiopatickým nefrotickým syndrómom sa podáva prednizon (2 mg na kg denne, alebo 60 mg na m<sup>2</sup>, maximálne 80 mg denne) po období šiestich týždňov, s následnou liečbou obdeň v priebehu ďalších šiestich týždňov. Ak liečba steroidmi zlyhá, dochádza k opakovaným relapsom nefrotického syndrómu alebo sa rozvíjajú výrazné nežiaduce účinky steroidnej terapie, pristúpi sa k druhej línii liečby, napr. k podávaniu cyklofosfamidu alebo cyklosporínu A. Vhodná je tiež podporná liečba blokátormi konvertujúceho enzýmu alebo angiotenzínového receptora na redukciu proteinúrie a spomalenie progresie obličkového postihnutia.

## Literatúra

1. Podracká L, Kovács L. Vyšetřovací postup u dieťaťa s proteinúriou. Čes.-slov. Pediat., 2008, 63; 6: 327–335.
2. Rees L, Webb N, Brogan PA: Paediatric nephrology. Oxford University Press, 2007, 619 s.
3. Schüch O. Examination of kidney function. Dordrecht-Boston-London, Kluwer Academic Publishers, 1984, 266 s.
4. Šašínska MA, Podracká L, Böör A, Jurkovič I, Mitro A, Kovács L. Enalapril treatment of proteinuria in normotensive children. Bratisl Lek Listy. 100, 1999; 9: 476–80.

**prof. MUDr. László Kovács, DrSc., MPH**  
2. detská klinika LF UK a DFNSP  
Limbová 1, 833 40 Bratislava  
kovacs@dfnsp.sk

