

Indikátorové proteiny v moči

-

„moderní“ vyšetřování proteinurie a hematurie

J. Granátová, L. Hornová, L. Fantová, M. Bolková

OKB FTNsP Praha,
nefrologická ambulance Medicon a.s.

Brno, 18-11-2009

Hodnocení proteinurie:

1. kvantita

(g/l, g/d, g/mol kreat.) (20 b.)

fyziologická: $\leq 0,150$ g/d (0,07 - 0,10 g/l) – konsensus
 $\leq 11,3$ g/mol kreat., 0,08 g/g kreat.

informace, výhody:

- screening
- závažnost postižení
- cena

nevýhody:

- složení PU ??
 - různé bílk. – „reálnost“ TPU
 - fyziologická PU velikost x složení
- změny složení v čase ?
- (diuréza ?)

2. složení – elfo moče:

(354 b.)

informace, výhody:

- celkový obraz
- některé vylučované bílkoviny
- **orientačně** typ PU, PP-urie
- (cena)

nevýhody:

- **vliv diurézy ?** (hraniční / malé PU)
- **kvalitativní – ne kvantifikace složek** - sledování v čase
orientační
- **různá dg. citlivost pro tubulární proteiny** (intersticiium = progrese)
- **interpretace** - zkušenost
- **výrazná HU: nelze**

2. složení – indikátorové proteiny:

(Hofmann, Guder, Ivandič, 1993-1996, 2000,

(Teplan a kol.: Praktická nefrologie, 2006: Diagnostika renálních onemocnění, Proteinurie)

- **různá velikost, fyziologicky přítomné v nízkých konc. (mg/l), různý původ v moči – kvantitativní hodnocení,**
k U-kreat. a vzájemně (grafy, indexy, expertní systémy)

1 103 b. (1 327 b.)

informace, výhody:

- **není nutný sběr**
(druhá / první ranní moč)
- **složení PU + kvantita**
- **typ postižení + lokalizace**
- **změny složení v čase**
- **typ HU**

nevýhody:

- **specializované vyšetření**
(ne rutina)
- **cena**
- **analytika (+ nefelometr)**
- **hodnotící zkušenost,**
- **(spolupráce s klinikem)**

Indikátorové proteiny v moči (1)

albumin

- hemodynamické změny
- dysfunkce endotelu (zánět, AS)
- morfologické změny
glomerulární stěny
(nefropatie - časně)
- porucha tubulární resorpce
- funkční TP (↑↑ jiné proteiny: katabolity, mFLC, Hb, Mgb...)

IgG

- porucha integrity a struktury stěny glomerulu
(nefropatie – pozdní)
- zánětlivá syntéza v intersticiu (TIN, PN)
- přechodně: zkratové póry
(stres, námaha)
- vývodné močové cesty
(zánět, krvácení)

Indikátorové proteiny v moči (2)

α -1-mikroglobulin (a1m)

- postižení tubulu
→ porucha tubulární resorpce
 - strukturní (nefrotoxicita, ischemie – ATN)
 - funkční (↑↑ jiné bílkoviny)
- postižení intersticia
 - primární (TIN)
 - sekundární, pozdní - fibróza intersticia - glomerulopatie

α -2-makroglobulin (a2M)

- postglomerulární: záněty, hematurie

transferin

- časná glomerulární léze
- (porucha tubulární resorpce)

Využití:

1. ČASNÁ DIAGNOSTIKA:

alb. + alm + TPU, moč chem. (Le, B, K)

dg. senzitivita: tubulární léze: → 100%

glomerulární léze:

TPU > 1 g/l 89%

TPU < 0,3 g/l 53%

(Hofmann, Guder, 1999)

- aktivní renální onemocnění: vyloučení / podezření
- patologické složení „fyziologické“ PU (do 0,15 g/d)

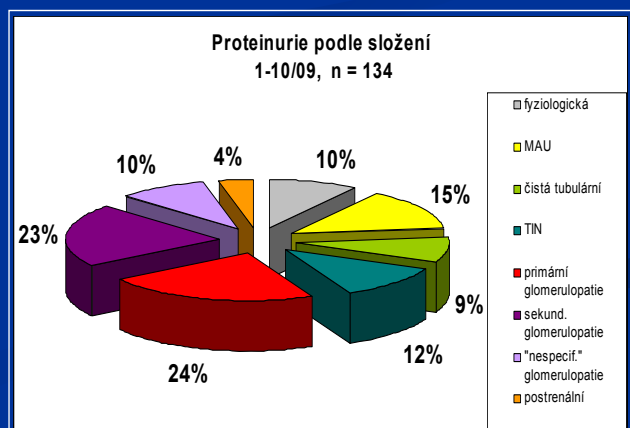
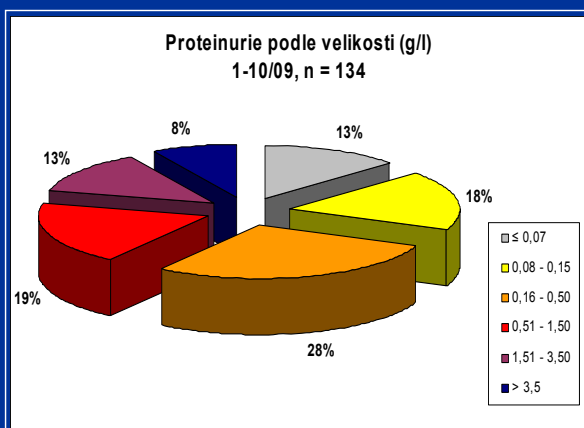
soubor FTN:

6/05-5/06: 152 pacientů (86 nefrologická ambulance, 66 interní oddělení, 20% opak.)

1/09- 10/09: 134 pacientů

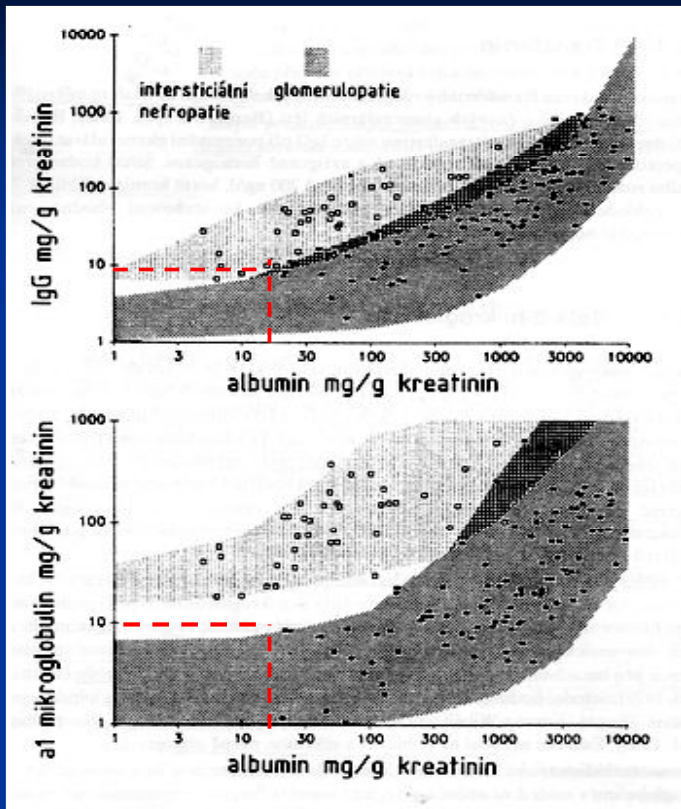
TPU x indikátorové proteiny:

- celkem + 21% patologií (6/05-5/06)
- 2/3 „fyziologických“ PU velikostí - patologické složení (6/05-5/06, 1/09-10/09)



2. LOKALIZACE POSTIŽENÍ:

další postup, diagnóza, terapie, prognóza



poměrné exkrece IgG/A a A1M/A u histologicky ověřených glomerulopatií a TIN (Guder, Hofmann, 1992)

distribuce exkrecí

→ „exkreční pattern“

srovnání s histol. (biopsie)

→ konstelační typy PU:

- glomerulopatie (primární/sekundární)
- tubulopatie
- tubulointersticiální (TIN)
- smíšený GT
- prerenální (protein. gap-MG, katabol., febrilie)

cut-off: Alb. 20 mg/g kreat.

A1m: 14 mg/g

IgG: 10 mg/g

3. MONITOROVÁNÍ:

efekt terapie, compliance

Cas. 1: Smíšená proteinurie, sekundární glomerulopatie

M. P., 1944: 20 let DM 1. typu, orgán. kompl., „dispenzarizován“ - CHRI K/DOQI- 3 (S-kr 134 $\mu\text{mol/l}$, eGFR 0,82 ml/s) + HT, nedost. kompenzace

1. nález (5/06):

TPU 4,82 g/l (6,18 g/g)

↑ Alb. 230x, TRU 150x, IgG 43x, A1m 12x, glomerul. mHU

závěr:

pokročilá dia (+ vaskulární) nefropatie

2. po úpravě terapie za 11m:

TPU 1,18 g/l (1,64 g/g)

↑ A 38x, TRU 30x, IgG 11x, A1m 5x

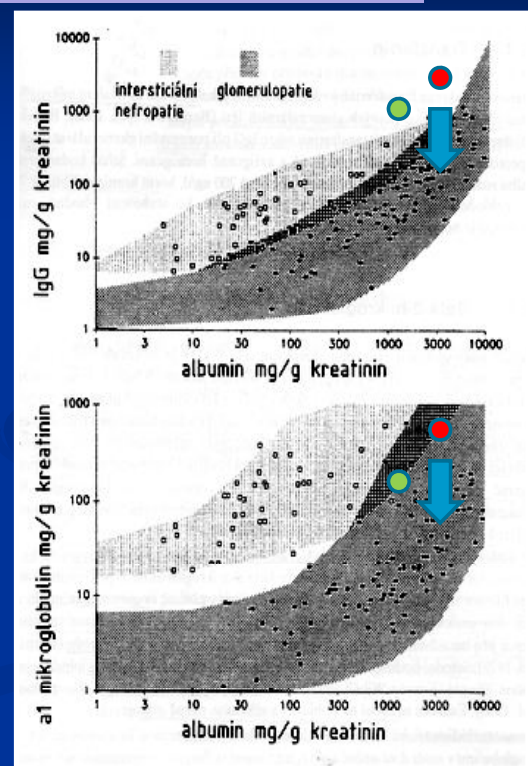
↓ glomerul. mHU

závěr:

zlepšení v obou složkách

glomerulární - 75%,

tubulointersticiální - 50%



4. HEMATURIE typizace:



možnosti vyšetření:

1. **instrumentální** (cystoskopie)

2. **mikroskopické (ery ve fázovém kontrastu) - standard**

glomerulární : $\geq 80\%$ dysmorfních/ $\geq 5\%$ akantocytů/ery válce
negrlomerulární : $\geq 80\%$ eumorfních

nevýhody: - **subjektivní** hodnocení, zkušenost

- kvalita vzorku
- šedá zóna, SN 62 – 66% (Zahur 2000)
- srovnatelnost?
- smíšené HU?
- dostupnost, hodnotit do 15min po mikci,

(23 b.)

3. **proteinové indexy (indikátorové proteiny, U-alb./TPU)**

indikátorové proteiny:

(Hofmann, Guder, Ivandič, 1993-1996, 2000):

■ U-albumin, IgG, a1m, A2M

A2M/Alb.: 0,02

IgG/Alb.: 0,2

a1m/Alb.: 0,1

(1 327 b.)

informace, výhody:

- postrenální x renální HU
→ renální - glomerulární
- tubulointersticiální
- **vysoká SN + SP**
glom. HU: SN > 95%, SP > 80%
x mikroskop.: SN, SP cca 50%)
- **smíšené HU**, podíl
- hodnotí i PU

nevýhody:

- **limitace: U-albumin < 100 mg/1**
- dostupnost (analytika)
- cena (x informace, SN+SP)

index U-albumin/U-protein:

(Ohisa, Kanemitsu, 2007, 2008)

glomerulární $\geq 0,59$

neglomerulární $< 0,59$

- U-alb. fyziologicky max. 40% TPU (143 b.)

informace, výhody:

- i minimální PU ($> 0,04$ g/l)
- vyšší SN než mikroskop (FK): (SN 80-85%, SP 75-80%)
- dostupnost

nevýhody:

- ne izolované HU
- obtížně smíšené HU

mHU: soubor FTN, 6/06 – 6/08

etiologie HU: indikátor. proteiny x mikroskop (FK) x U-alb./U-prot.,
n = 112, nefrologická ambulance Medicon, I. interní klinika FNKV
hodnocena etiologie (G x NG) x klinik :

%	indikátor. proteiny	U-alb./U-prot.	mikroskop (FK)
SN	97,3	71,4	53,3
SP	83,3	71,4	50,0
PPV	94,7	87,4	61,5
NPV	90,9	48,8	41,7

- shoda FK vers. klinik u G jen 50 %, NG 33 %
- 33 % = nejednoznačný nález/nelze hodnotit (PU $> 0,3$ g/l)
- indikátorové proteiny: + 67 % glomerulárních HU (ve FK jako NG)
(klinická shoda s proteiny 85%)
- FK metoda volby pouze u izolovaných HU (+ U-alb./TPU: SN \rightarrow 80%)

Praxe ve FTNsP Praha:

od 4/2005: cca 700 pac. (150/rok),

6 nefrologických pracovišť Praha + SČ (nefrologie: Medicon P4, I. interní klinika FN Královské Vinohrady P10, Braun Avitum Bulovka P7, Fresenius Příbram, IKEM, Mediscan P4)

+ FTN (interna, pneumologie, revmatologie, pediatrie)

analyty:

- TPU, Alb., U-krea (Modular, Roche)
- IgG, A1m, TRU, A2M (Immage, Immunotech)

materiál:



- druhá (první) ranní moč – vzorek, supernatant, 800g/10 min
- stabilita: + 4°C 7-10 dnů, nemrazit (IgG ↓ 30%)

žádanky: speciální

spolupráce: **INFORMACE O PACIENTOVI** (klinika, co očekávám?)

hodnocení: kvantita, indexy, (grafy)
interpretací komentář

hodnocení vyšetření:

material cislo	278	ze dne	19/11/2008-09:42	FTN Praha 4	30/04-13:40
					
Narozena(a)	27/06/1973	Rodne cislo...		Vyska...	0 cm
Diagnoza...	N28.9	Pojistka...	207	Hmotnost	0.0 kg
Komentar...					
Nazev vysetreni	Vysledek	Jednotky	Referencni interval	Hodnoceni	
101 U-kreatinin	2.0	mmol/l	(0.04... 0.08)	VH	(...).<x
131 U-bilkovina	2.56	g/l	(0.04... 0.08)	VH	(...).<x
133 typ. proteinurie stanoveno					
134 U-IgG	239.0	mg/l	(2.1... 10.0)	VH	(...).<x
135 U-transferin	154.0	mg/l	(2.0... 2.5)	VH	(...).<x
136 U-alfa-2-makro	4.7	mg/l	(0.4... 1.6)	H	(...).x
137 U-albumin	1687	mg/l	(3... 20)	VH	(...).<x
138 U-albumin/krea	843.65	g/mol	(0.75... 2.80)	VH	(...).<x
139 U-alfa-1-mikro	46.6	mg/l	(4.0... 12.0)	H	(...).x
144 U-IgG/albumin	0.142	l			
145 U-albumin/IgG	7.060	l			
146 U-a-2-makro/alb.	0.003	l			
147 U-a-1-mikro/alb.	0.028	l			
152 U-bilkovina/krea	11.33	g/g	(0.00... 0.07)	VH	(...).<x
154 U-IgG/kreat.	1057.52	mg/g	(0.00... 10.00)	VH	(...).<x
155 U-transf./kreat.	681.42	mg/g			
158 U-albumin/kreat.	7465.93	mg/g	(6.60... 20.00)	VH	(...).<x
159 U-a1-mikro/krea.	206.19	mg/g	(0.00... 14.00)	VH	(...).<x
367 Konzultace bioch	stanoveno				
398 U-leukocyty	NEGATIVNI				
401 pH moce	7.0	-logmolc	(5.0... 7.0)		(...).x
402 Bilkovina v moči	3	arb.j.		VH	(...).<x
403 Glukosa v moči	4	arb.j.		VH	(...).<x
404 Ketolatky v moči	0	arb.j.			
405 Urobilinogen	0	arb.j.			
406 Bilirubin v moči	0	arb.j.			
407 Krev v moči	2	arb.j.		VH	(...).<x
541 MOC+MIKROSKOPIE	:				

2 porce moce
MEDICON a.s. MUDr. Hornová Lucie
nefrologie
Antala Staska 1670
Praha 4

Dle parere CHRI-3. st., GFR 0.69 ml/s, lab. zn. NS, IDDM non-compliance anamnest., organ. komplikace, dia nefropatie, v.s. s podílem vaskul. zmen. po 1 roce terapie progresse PU z 3...5.4 g/d, glyk. Hb 9%. Při předch. vyšetřeních vyslovena domněnka, že dia nefropatie může nasedat na preexist. primární glomerulopatii, RB dosud neindikována, nyní zvažována. Kvantitativní analýzou močových indikátorových proteinu postižení typu pokročile glomerulopatie s glomerulární neselekt. PU a sekund. postižením intersticia, vzhledem pokročilosti nefropatie exkrece vztazene na U-kreat. orientacni. mHU opet pouze glomerulární.

Může odpovídat pokročile nefropatii na podklade dia ev.+vaskul. nefropatie, avsak pouze castecne, exkrece alfa-1-mikro nizsi nez by odpovídalo vysokým exkrecím albuminu, IgG a transferinu v rámci velmi , priklaním se k předchozí domněnce, že na pozadí může být primární glomerulopatie preexistující. akcentovana dlouhodobě neuspokojivou komp. DM a organovými komplikacemi, RB dle meho nazoru vhodna.

V porovnání s předchozím vyšetřením z 1/08 (v závorkáchh porovnání s 1. vyšetřením v 11/07) zreteľne zhoršení nalezu - TPU +45% (+10%), Al b. +50% (+30%), IgG +80% (+25%), transferin nevyzn. (do 10%), Talm +70 % (+70%).

dr. Granatová

PROSLO AUTOMATICKOU KONTROLOU
VYDAL(A) MUDr. GRANATOVA

Co by měl vědět indikující lékař:

- cílené vyšetření – uvážlivost indikace (přínos, cena)
- **indikace:** - nová PU (+ mladší věk)
 - nefropatie: dlouhodobé sledování (DM, HT, GN)
 - reakce na terapii
 - indikace k RB
 - typizace HU (dg, rizika)
 - u MG: monoklonální produkt x postižení ledvin
- spolupráce s laboratoří - poskytnout data o pacientovi (DM, HT, OA, léky, PU, S-krea, imuno) + dif. dg. úvaha
 - **pacientsky orientovaný interpretační nález**
- ne vždy jednoznačný nález (FTN: 10-15%)

Praxe z pohledu klinika (nefrologa):

- **neinvazivní komplexní pohled**
- **důležitá součást dif. dg (podpora dg, + nové informace)**

přínos:

- **lokalizace procesu** (typ a rozsah) → další vyšetření, terapie, prognóza
- **monitorování průběhu** onemocnění (2-12 měs.)
- **efekt terapie, compliance**
- **prognóza** (postižení intersticia – ovlivnění terapií ?, frekvence kontrol, další postup)
- **indikace k dalším vyšetřením** (biopsie, změna dg - terapie)
- „alternativa“ při kontraindikaci biopsie ledvin
- **typizace hematurie** (dg, rizika – postrenální HU/TI při TIN a neoplazie)

zpětná vazba (klinik – laboratoř)

děkuji
za pozornost

jana.granatova@ftm.cz

