

Parainfekční glomerulonefritida s depozity IGA

MUDr. Mayara Elisa Knížek Bonatto¹; MUDr. Karolína Krátká, Ph.D.¹; MUDr. Martin Havrda, MHA¹; MUDr. Olga Snížková²; doc. MUDr. Eva Honsová²; prof. MUDr. Ivan Rychlík, CSc., FASN, FERA¹

¹ Interní klinika 3. LF UK a FNKV, Praha

² AeskuLab Patologie, Praha

KLÍČOVÁ SLOVA: depozita IgA – nefritický syndrom – nefrotická proteinurie – parainfekční glomerulonefritida – *Staphylococcus aureus*

Úvod

Imunoglobulin A (IgA) dominantní, s infekcí asociovaná glomerulonefritida (GN) je varianta glomerulonefritidy, která doprovází infekční onemocnění, jež samo o sobě ledviny nepostihuje. Představuje modifikovanou podskupinu klasické postinfekční GN (PIGN). Na rozdíl od PIGN, která postihuje především děti a rozvíjí se v období, kdy infekce odezněla, IgA dominantní parainfekční GN postihuje převážně starší dospělé a často probíhá současně s infekcí, která může být skrytá. Mezi rizikové faktory vzniku této glomerulonefritidy patří věk nad 65 let, pravidelná konzumace alkoholu a diabetes mellitus. Odlišná jsou také infekční agens, na rozdíl od PIGN, kde hlavní roli hrají streptokoky, u IgA dominantní parainfekční GN jde především o stafylokoky a gramnegativní bakterie.¹ Onemocnění může působit diagnostické obtíže v klinice i při hodnocení biopsie ledvin. U starších pacientů mohou v klinice dominovat příznaky dekompenzace srdečního selhání při náhle vzniklé retenci tekutin při akutní GN. V případech skryté infekce mohou být obtíže nespecifické, bez teplot a též laboratorně s minimálními příznaky infekce. Nefrologická prezentace je také velmi široká, od mírné hematurie přes nefrotickou proteinurii, akcelerovanou hypertenzi po akutní selhání ledvin. V morfologii jde téměř vždy o komplikované nálezy s překrývajícími se znaky diabetické nefropatie, vaskulární nefrosklerózy a s variabilními známkami proliferace jako součásti akutní GN. Diferenciální diagnostika zahrnuje na úrovni imuno-fluorescence (IF) především IgA nefropatii a C3 nefropatii. V širší diferenciální diagnostice jsou i proliferativní GN s monoklonálními depozity, u kterých v klasické IF nemusí být monoklonální komponenta zřetelná, a definitivní diagnóza tedy vyžaduje další detekce (zvláště IF z parafinových řezů). Ve světelné mikroskopii jsou v diferenciální

diagnostice všechny proliferativní GN. V ultrastruktuře v klasických případech napomůže přítomnost depozit v subepiteliální lokalitě. Na rozdíl od membranózní GN zde není reakce glomerulární bazální membrány (GBM) a diagnózu podpoří, pokud jsou depozita lokalizována v záhybech GBM při odstupu od mezangia.²

Kazuistika

Jednalo se o 56letého muže, který byl vyšetřen na urgentním interním příjmu naší kliniky 10. února 2023 pro progresující otoky, které se šířily až na stěnu břišní. Obtíže začaly v lednu po traumatu druhého prstu levé dolní končetiny (po zakopnutí). Ošetřen byl 23. ledna na chirurgické ambulanci, kde byl konstatován zarudlý prst, apikálně drobný defekt s hnisavou retencí, po provedeném rtg bylo onemocnění diagnosticky uzavřeno jako osteomyelitida 2. prstu levé dolní končetiny. Od 25. ledna užíval antibiotickou terapii klindamycin p.o. 600 mg à 6 hodin, přesto u něj došlo k postupnému vzniku a progresi otoků dolních končetin. Proto bylo 6. února doplněno angiologické vyšetření, které vyloučilo ischemickou chorobu dolních končetin. Stejný den proběhla kontrola na chirurgii, kde byl stav uzavřen jako alergie na klindamycin a byla provedena změna na trimethoprim se sulfamethoxazolem. Změna medikace nevedla k regresi otoků, a proto pacient bez doporučení dorazil na urgentní interní příjem.

V osobní anamnéze měl diabetes mellitus 2. typu od roku 2012 bez přítomnosti specifických komplikací. Ve farmakoterapii byla pouze perorální antidiabetika, tj. empagliflozin s metforminem a derivát sulfonylurey.

Subjektivně nebyla již přítomna bolest levé dolní končetiny, pacientovi se dýchalo hůře vleže, močení bylo bez obtíží, zimnice a třesavky negoval, otoky dolních končetin se postupně zhoršovaly. Objektivně byla zjištěna nově ar-



OBR. 1 Rtg levé nohy, 2. prst levé nohy na rtg se známkami osteomyelitidy. Zdroj: *Klinika radiologie FNKV*.

teriální hypertenze (166/85 mm Hg) a potvrzena anasarka. Pokud jde o laboratorní výsledky (**tab. 1**), byla patrná lehká hyperglykemie, lehce zvýšená hodnota C-reaktivního proteinu (CRP), známky renální dysfunkce s normální sérovou koncentrací albuminu. Byla zvýšena sérová koncentrace IgA, která se při imunofixaci ukázala jako polyklonální. V močovém sedimentu byla patrná erytrocyturie a proteinurie, kvantitativně v nefrotickém rozmezí.

Při ošetření na chirurgii 23. ledna byl odebrán vzorek kosti, u kterého se kultivačně potvrdila etiologie osteomyelitidy *Staphylococcus aureus*.

Na zobrazovacích metodách bylo patrné na rtg hrudníku městnání v malém oběhu, na rtg levé nohy známky osteomyelitidy (**obr. 1**), echokardiograficky normální nález a při ultrasonografii břicha byl konstatován nález edematózních zvětšených ledvin.

Pracovní diagnózu jsme uzavřeli jako nefritický syndrom s nefrotickou proteinurií a byla indikována renální biopsie. Podle schématu diferenciální diagnostiky nefritic-

TAB. 1 Laboratorní výsledky

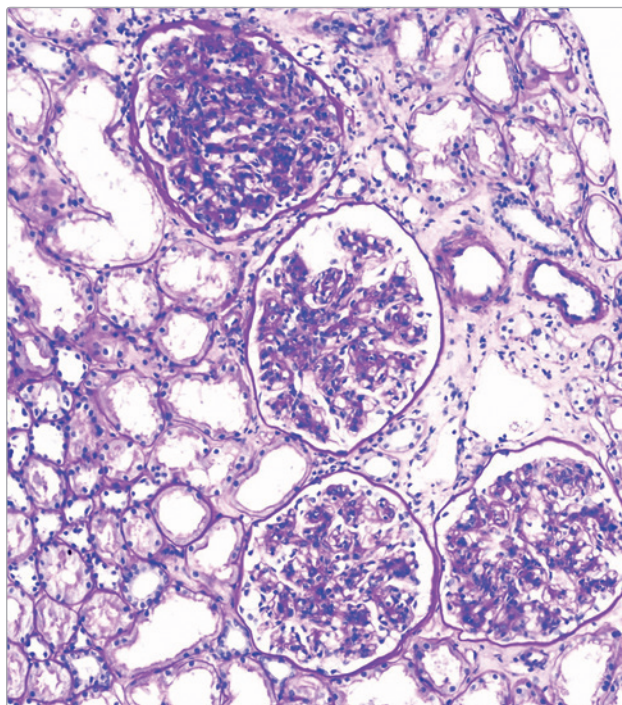
Laktát	0,5 mmol/l	NT-proBNP	1 980 ng/l
Na	141 mmol/l	Kreatinin	115 µmol/l
K	4,4 mmol/l	Urea	12,8 mmol/l
Cl	111 mmol/l	Celková bílkovina	63,8 g/l
Glykemie	7,3 mmol/l	Albumin	36,7 g/l
pH	7,372	ALT	0,27 µkat/l
pCO ₂	5,71 kPa	AST	0,21 µkat/l
pO ₂	4,69 kPa	ALP	1,58 µkat/l
HCO ₃	24,8 mmol/l	GGT	0,65 µkat/l
BE	-0,4 mmol/l	fT ₄	15,73 pmol/l
CRP	43 mg/l	Cholesterol	4,3 mmol/l
IgG	6,56 g/l	u-pH	5,5
IgA	4,88 g/l	u-bílkovina	3 arb. j.
C3	1,19 g/l	u-glukóza	4 arb. j.
Kalcium	2,2 mmol/l	u-ketolátky	0
Anorganické fosfáty	1,33 mmol/l	u-bilirubin	0
WBC	13,13 × 10 ⁹	u-krev	2 arb. j.
Hgb	131 g/l	u-leukocyty	62 počet/µl
IF	MG neprokázána, zvýšené IgA polyklonální	u-nitráty	0
		u-erytrocyty	103
		ACR	118 mg/mmol
		PCR	208 mg/mmol

ACR – poměr albumin/kreatinin; ALP – alkalická fosfatáza; ALT – alaninaminotransferáza; AST – aspartátaminotransferáza; BE – base excess; C3 – C3 složka komplementu; CRP – C-reaktivní protein; fT₄ – volný thyroxin; GGT – gama-glutamyltransferáza; HCO₃ – hydrogenuhličitan; Hgb – hemoglobin; IF – imunofluorescence; IgA – imunoglobulin A; IgG – imunoglobulin G; MG – monoklonální gamapatie; NT-proBNP – N-terminální fragment natriuretického propeptidu typu B; pCO₂ – parciální tlak oxidu uhličitého; PCR – poměr protein/kreatinin; pO₂ – parciální tlak kyslíku; WBC – bílé krevní buňky.

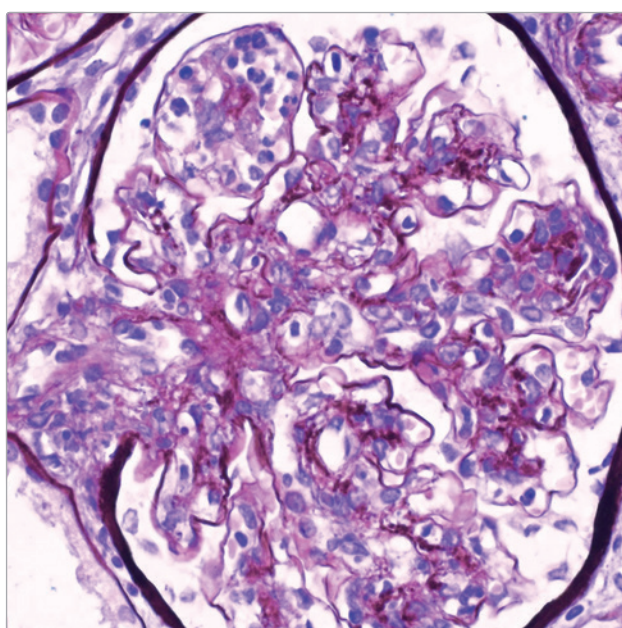
Tučně znázorněny patologické hodnoty.

kého syndromu provádíme standardně u všech pacientů panel imunologických vyšetření, a pokud mají proteinurii, klesající glomerulární filtraci nebo známky systémového onemocnění, ve většině případů indikujeme renální biopsii.

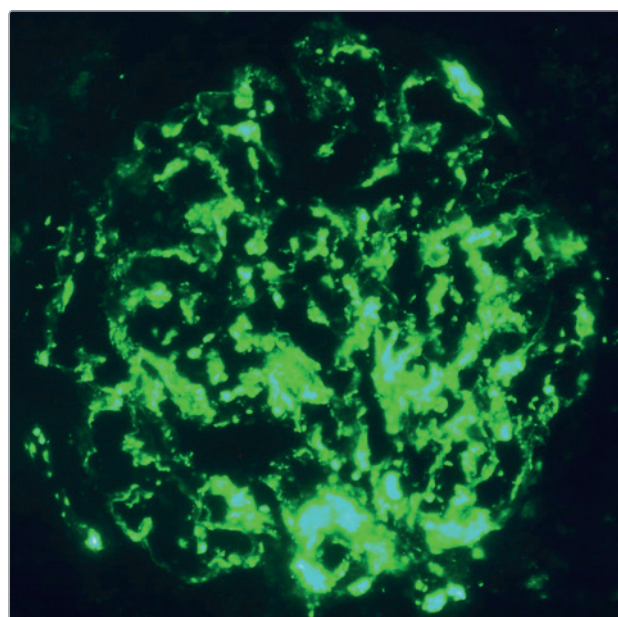
Renální biopsie byla provedena 16. února 2023 s nálezem proliferativní GN s lobulárním členěním trsu a s dominující-



OBR. 2 Biopsie s několika glomeruly s rozšířeným mezangiem a s proliferací. Postiženy jsou všechny glomeruly. Intersticiu s mírnou fibrózou, zánětem a oploštěním epitelu tubulů (barvení PAS).



OBR. 3 Detail glomerulu s dilatací kapilární kličky s četnými polynukleáry, zbývající části glomerulu s rozšířenými mezangiálními oblastmi se zvýšenou buněčností (barvení PASM).



OBR. 4 Imunofluorescenční detekce frakce komplementu C3c je pozitivní v mezangiu a s nepravidelnou distribucí granulárně podél GBM. GBM – glomerulární bazální membrána.

cí C3/IgA pozitivitou. Morfologie odpovídala IgA dominantní parainfekční GN (**obr. 2, 3, 4**). Detekce lehkých řetězců byla v klasické IF i ve vyšetření IF z parafínu negativní.

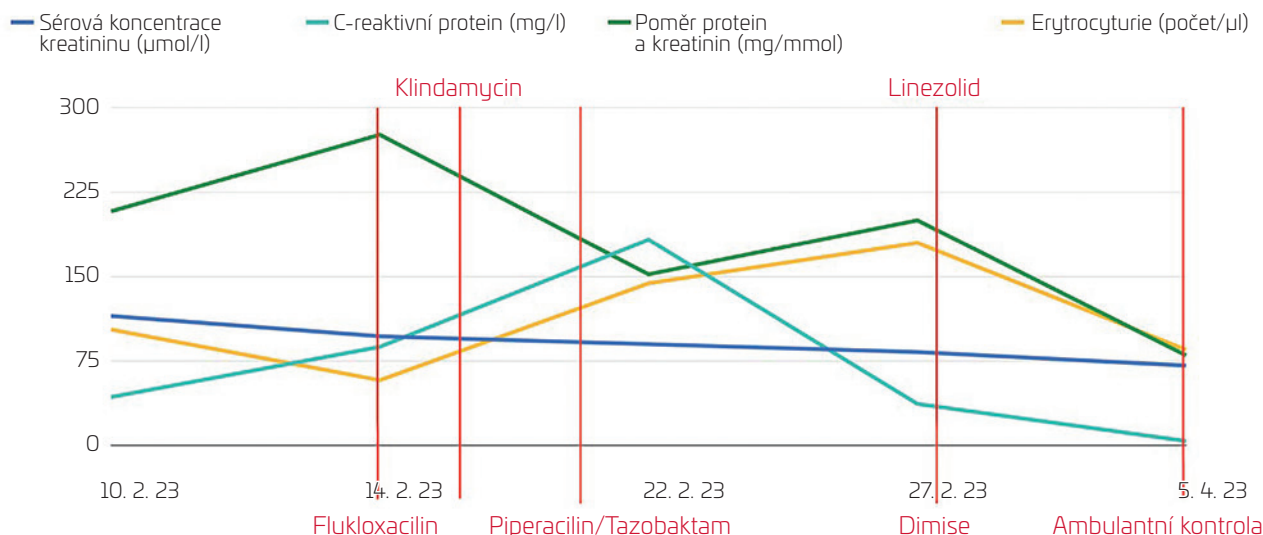
Naše definitivní diagnóza byla proto stanovena jako parainfekční glomerulonefritida s IgA depozity asociovaná se stafylokokovou infekcí (SAGN).

Terapie u této choroby je celkem jednoznačná, je především nezbytné sanovat fokus infekce, proto pacient podstoupil amputaci distálního článku druhého prstu na levé dolní končetině a následně byl řádně léčen antibiotiky.

Na **obrázku 5** je znázorněn průběh nejdůležitějších parametrů v časové ose, kde byla zahájena vstupně antibiotická terapie flukloxacilinem, do kombinace byl pak přidán klindamycin. Pro vzestup hodnoty CRP byla tato terapie následně změněna na piperacilin s tazobaktamem, která měla promptní efekt. Při dimisi byl pacient převeden na perorální podávání linezolidu. Jak je znázorněno na **obrázku 5**, příznivý vývoj přetrvával i v ambulantním sledování.

KOMENTÁŘ

V případě podezření na diagnózu parainfekční glomerulonefritidy (přítomnost nefriticko-nefrotického syndromu – hematurie, erytrocytární válce, proteinurie, která obvykle přesahuje nefrotickou mez, a elevace koncentrace kreatininu v séru v kombinaci se suspektní nebo známou stafylokokovou infekcí) provádíme u každého pacienta následující testy a vyšetření s cílem vyloučit jiné potenciální glomerulonefritidy: sérová koncentrace C3 a C4 složky komplementu, antinukleární protilátky (ANA), anti-dsDNA protilátky, ANCA protilátky, anti-GBM protilátky, sérologie na hepatitidy C, B a virus lidské imunodeficiency (HIV), sérové koncentrace kryoglobulinů,



OBR. 5 Průběh vybraných parametrů na časové ose

volné lehké řetězce imunoglobulinů v séru a elektroforéza séra (eventuálně i moči) s imunofixací. Pacienti se SAGN mají obvykle hypokomplementemii. Nízké koncentrace C3 a C4 naopak nejsou charakteristické pro IgA nefropatii, ANCA-asociovanou vaskulitidu nebo anti-GBM chorobu. Na druhou stranu hypokomplementemie kombinovaná s aktivním močovým sedimentem může být asociována s jiným onemocněním, jako je např. lupusová nefritida, C3 glomerulonefritida, smíšená kryoglobulinemie a výjimečně i u pacientů s aterotrombotickým postižením ledvin, kteří mají aktivní močový sediment. Nález hypokomplementemie může být nápomocný k rozlišení mezi SAGN a jinými bakteriálními příčinami GN, kde je typická nižší koncentrace C3 složky komplementu a normální C4.³ Zhruba u pětiny pacientů se SAGN je pozitivní nález ANCA protilátek, většinou jde o anti-PR3 protilátky na podkladě infekční endokarditidy.¹

Z morfologického pohledu diferenciální diagnóza zahrnuje především IgA nefropatii a C3 nefropatii. Pro IgA nefropatii platí, že pečlivě vyhodnocená IF je základem správné diagnostické rozvahy. Nepravidelně velká a nepravidelně rozložená granula IgA podél kapilárních klíčků, spolu se stejnou intenzitou kappa a lambda jsou vždy podezřelé z IgA dominantní parainfekční GN. V případě C3 nefropatie je rozhodnutí složitější. Historicky se uvádělo, že pozdní fáze postinfekční GN mohou mít dominantní a vzácně i izolovanou pozitivitu C3 v mezangiu a podél GBM. Stále se zvyšující znalosti o roli

komplementu v patofyziologii ledvinných chorob posouvají též interpretace a diagnostická hodnocení. V nedávné době bylo doloženo, že u většiny pacientů s postinfekční GN s prodlouženým průběhem infekce pravděpodobně odhalí abnormality alternativní cesty komplementu a ty nakonec řídí aktivitu onemocnění.⁴ Nejprve se detekovaly mutace známých faktorů, v poslední době se zdá, že ještě větší roli hrají protilátky proti různým komponentám komplementové kaskády. Abnormality komplementu se běžně nevysvětlují a není známo, u kterých pacientů např. de novo protilátky odeznějí, a tím se průběh onemocnění stabilizuje, nebo u kterých pacientů budou protilátky přetrvávat a onemocnění bude progredovat. Pokud k tomu přidáme fakt, že část protilátek může být monoklonální a také že výskyt monoklonálních a polyklonálních protilátek může v průběhu onemocnění u jednoho pacienta fluktuovat, je jasné, že tato oblast vyžaduje další výzkumné aktivity, které povedou k lepšímu pochopení velmi komplexní problematiky této skupiny ledvinných onemocnění. V současnosti můžeme pouze konstatovat výsledky několika studií, které potvrdily, že IgA dominantní parainfekční GN u dospělých není benigní onemocnění a že kompletní normalizace ledvinných funkcí dosáhne méně než polovina dospělých a jen 22 % seniorů.⁵

Terapie glomerulonefritidy asociované s infekcí spočívá především v eradikaci infekce, symptomatické léčbě s kontrolou arteriální hypertenze a edémů. Imunosupresivní terapie není u těchto pacientů indikována.

LITERATURA

1. Satoskar AA, Suleiman S, Ayoub I, et al. Staphylococcus Infection-Associated GN – Spectrum of IgA Staining and Prevalence of ANCA in a Single-Center Cohort. Clin J Am Soc Nephrol 2017;12:39–49.
2. Nasr SH, D'Agati VD. IgA-dominant postinfectious glomerulonephritis: a new twist on an old disease. Nephron Clin Pract 2011;119: c18–c25; discussion c26.
3. Nasr SH, Radhakrishnan J, D'Agati VD. Bacterial infection-related glomerulonephritis in adults. Kidney Int 2013;83:792–803.
4. Sethi S, Fervenza FC, Zhang Y, et al. Atypical postinfectious glomerulonephritis is associated with abnormalities in the alternative pathway of complement. Kidney Int 2013;83:293–299.
5. Kambham N. Postinfectious glomerulonephritis. Adv Anat Pathol 2012;19:338–347.