

Plicní embolie jako první příznak nefrotického syndromu – kazuistika

MUDr. Mariana Pšeničková

Nefrologická klinika LF UK a FN Hradec Králové

KLÍČOVÁ SLOVA: membranózní glomerulonefritida – nefrotický syndrom – plicní embolie – trombofilní stav

Osmatřicetiletý muž, sváteční kuřák bez předcházejících komorbidit, zažívá během léta 2021 opakované stavy „oteklých těžkých nohou“, kterým však nepřikládá výraznější význam. Začátkem září 2021 však pro ostrou bodavou bolest levého podžebří s propagací do podbřišku a pro subjektivně pojatou suspekci na „bolest ledviny“ vyhledá péči urologa. Po vyloučení urologické příčiny obtíží je následně odeslán na spádovou internu k dovyšetření.

Zde je vstupní fyzikální vyšetření v normě, včetně saturace kyslíku při běžné oxygenometrii, později však se rozvíjí respirační insuficience I. typu. Laboratorně je zjištěna elevace C-reaktivního proteinu (CRP, 86 mg/l) a zvýšené hodnoty D-dimerů (2,287 mg/l). Rychle doplněná plicní CT angiografie ukazuje plicní embolii středního rozsahu (neobtékající embolus obturující segmentální větve plicní tepny pro převážnou část dolního laloku vlevo a difúzní nehomogenní alveolární opacity). Souběžně detekovaná proteinurie +++ a mikroskopická hematurie, spolu s hypoproteinémií (38,6 g/l) a hypalbuminemií (20,3 g/l), svědčí pro nefrotický syndrom. Byla zahájena antikoagulační léčba nízkomolekulárním heparinem (LMWH) v terapeutické dávce a postupně doplněna další vyšetření: ultrazvuk (UZ) hlubokých žil byl bez patologie, UZ břicha bez suspekce na novotvar, transezofageální echokardiografie (TEE) bez známek cor pulmonale. Během hospitalizace jednorázově nastala epizoda akcentované dušnosti, pro kterou byl podán bolus kortikosteroidů (uzavřeno jako exacerbace asthma bronchiale).

Pro nefrotický syndrom s metabolickými komplikacemi (hypogamaglobulinémie, nízké hodnoty tyreotropního hormonu [TSH], deficit vitamínu D) byl pacient po domluvě přeložen na Nefrologickou kliniku FN Hradec Králové. Při přijetí byly naměřeny tyto laboratorní hodnoty: S-kreatinin 75 $\mu\text{mol/l}$, S-urea 4,1 $\mu\text{mol/l}$ a hodnoty glomerulární filtrace vypočtené na základě rovnice Chronic Kidney Disease – Epidemiology Collaboration (CKD-EPI) 1,836 ml/s/1,73 m²; celková bílkovina 49,4 g/l, S-albumin

24,2 g/l a CRP 43 g/l. Ztráty bílkoviny do moči byly 2,52 g/l (U-prot/U-krea 271 g/mol).

Druhý den po přijetí byla provedena biopsie nativní ledviny, která prokázala primární membranózní glomerulonefritidu s velmi diskrétní segmentální glomerulosklerózou. Test na přítomnost autoprotilátek anti-PLA2r byl pozitivní (titr 320), antifosfolipidové protilátky byly negativní. Indukční imunosupresivní léčba byla zahájena parentálními pulsy kortikosteroidů (methylprednisolon kumulativně 2 625 mg), ke kortikosteroidům byl přidán cyklosporin A. Po dvou týdnech pacienta propouštíme domů s normální funkcí ledvin, s poklesem proteinurie (zůstává 1,02 g/l, U-pro/U-krea 122,9 g/l) a bez známek zánětu (CRP 0,4 mg/l), se zavedenou imunosupresí, s antikoagulační léčbou (Eliquis 2 × 5 mg, doporučená doba podávání minimálně 3–6 měsíců), s nízkou dávkou blokátoru systému renin-angiotenzin-aldosteron (RAAS), suplementací vitamínu D (vstupně deficit) a suplementací aminokyselin (Ketosteril).

Při časně ambulatní kontrole v nefrologické ambulanci pacient potvrzuje další subjektivní zlepšení. Funkce ledvin zůstává v normě, proteinurie dále klesá (U-pro/U-krea nyní 52 g/mol) a sérová koncentrace albuminu se prakticky normalizovala (38,4 g/l). V dalším období postupně deeskalujeme dávky kortikosteroidů a pacient se vrací do zaměstnání v plném úvazku. Hematologické vyšetření vyloučilo trombofilní stav a Eliquis byl vysazen angiolem po šesti měsících léčby. V dalším, téměř dvouletém nefrologickém sledování je pacient asymptomatický, nadále v dobrém stavu, bez komplikací, pouze pro verifikovanou senzitivní polyneuropatii dolních i horních končetin byl cyklosporin A nahrazen takrolimem. Močový nálezní byl klidný, bez proteinurie, pouze intermitentně byla zaznamenána mírná mikroskopická hematurie, test na přítomnost anti-PLA2r je negativní.

Po dvou letech od vstupní hospitalizace u nás přichází pacient náhle, akutně, pro výraznou dušnost, která trvá

přibližně měsíc, postupně progreduje a je již i klidová. Současne udává intermitentní palpitace a bolesti v pre-kordiu s propagací pod levou lopatku. Klinicky není hyperhydratován a otoky dolních končetin jsou mírné. Jsou odebrány laboratorní vzorky, které svědčí pro relaps onemocnění (proteinurie 5,52 g/l, U-pro/U-krea 222,6 g/mol, anti-PLA2r v titru 640, celkový imunoglobulin G [IgG] 2,49 g/l, celková bílkovina 52,9 g/l, S-kreatinin nadále však prakticky v normě, 80 µmol/l). Koncentrace imunopresiva (takrolimus) je 3,7 µg/l (dolní hranice normy). Hodnota D-dimerů 3,03 mg/l spolu s klinickou naléhavou symptomatologií ukazuje na možnost opětné plicní embolie a pacient je z tohoto důvodu ihned odeslán na kliniku urgentní medicíny. Plicní scintigrafie prokazuje dvojici klínovitých defektů (opět) vlevo, tedy recidivu plicní embolie, dle vyšetření FOCUS však bez známek dysfunkce pravé srdeční komory či plicní hypertenze.

KOMENTÁŘ

MUDr. Mirko Kadlec

Nefrologická klinika LF UK a FN Hradec Králové

Cílem kazuistiky bylo uvést nejen celkem dobře známou skutečnost, že nefrotický syndrom je často komplikován tromboembolickými komplikacemi, včetně plicní embolie, ale že pacienta s nefrotickým syndromem mohou k lékaři vstupně přivést příznaky právě té tromboembolické komplikace.

Naším pacientem je mladý muž, sportovec, pracovní velmi vyčíslený a své příznaky nemoci zřejmě bagatelizující. V obou případech se totiž k lékaři dostavil až s velkými problémy, kde dominovala bolest na hrudi a dušnost, a to až klidová. Z rizikových známých faktorů pro plicní embolii (resp. tromboembolické riziko) lze uvést kouření. Vrozený trombofilní stav byl pozdějším vyšetřením vyloučen. Paradoxně ani v jednom případě nebyly přítomny charakteristické výrazné těstovité otoky. Močový nález byl však jednoznačný.

Primární manifestace plicní embolie s až navazující diagnózou nefrotického syndromu je překvapivě v literatuře popisována jen kazuisticky. V roce 2018 byla popsána chronická tromboembolická plicní hypertenze jako první manifestace nefrotického syndromu u pacienta ve věku 12 let. Nefrotický syndrom byl rozpoznán až při členění pátrání po trombofilní dispozici, a až toto pátrání zahrnuje vyšetření moči s nálezem velké proteinurie a hypoproteinemie. Následné biotické vyšetření prokázalo membranózní glomerulonefritidu. Po adekvátní imunopresivní léčbě odezněl nefrotický syndrom i plicní hypertenze.¹ Jiným příběhem je primomanifestace centrální trombózy a plicní embolie při jinak asymptomatickém nefrotickém syndromu, opět u dítěte, se vstupní diagnózou pneumonie, revidované až na podkladě nálezu nefrotické proteinurie.² Současne je vhodné zmínit, že plicní embolie se při nefrotickém syndromu vyskytuje podstatně méně často než u dospělých.³

Kazuistické sdělení popisuje příběh pacienta, u kterého byla primomanifestací nefrotického syndromu ischemická cévní

Po iniciální hospitalizaci na I. interní kardiologické klinice, kde byla zahájena antikoagulační terapie LMWH s pozdějším převedením na Eliquis, pacienta přebíráme k péči na lůžko nefrologické kliniky, kde podáváme opětovou indukční léčbu vysokodávkovanou parenterální kortikoterapií a zahajujeme pulsní léčbu cyklofosfamidem. Při zavedené léčbě se upravily příznaky plicní embolie i nefrotického syndromu a pacient byl dimitován. Pokračovala léčba kortikosteroidy *per os* a pulsní léčba cyklofosfamidem (kumulativně podáno 6 000 mg).

Při psaní tohoto textu je pacient v péči nefrologické kliniky necelé tři roky. I když trvá normální vylučovací funkce ledvin (S-kreatinin 73 µmol/l), plné remise dosaženo nebylo (proteinurie intermitentně s maximem 1 g/l s perzistující nepatrnou mikroskopickou hematurií), nyní dokonce s elevací hodnot anti-PLA2r. Postup léčby je nyní předmětem nové rozvahy.

mozková příhoda. Laboratorní nálezy ukázaly proteinurii dokonce více než 20 gramů/den, funkce ledvin byly v normě. Podrobné hematologické vyšetření ukázalo vysoké koncentrace fibrinogenu a snížené hodnoty proteinu S a antitrombinu III (oba poslední uvedené proteiny mohou mít, resp. mají při nefrotickém syndromu snížené hodnoty, neboť přecházejí do moči). I u tohoto pacienta byla příčinou nefrotického syndromu membranózní glomerulonefritida.⁴

Incidence tromboembolických komplikací při nefrotickém syndromu se pohybuje mezi 2–37 %.⁵

Patogeneze trombotických komplikací při nefrotickém syndromu je komplexní a lze ji shrnout pod termín nerovnováha mezi prokoagulačními a antikoagulačními ději. Zjednodušeně: k antikoagulačním faktorům patří antitrombin III (který se však ztrácí do moči), aktivní formy proteinů C a S a další, k přirozeně se vyskytujícím prokoagulačním faktorům se řadí fibrinogen, faktor V, faktor III, destičky a von Willebrandův faktor a další). Při nefrotickém syndromu jsou aktivovány i destičky. Ztráta albuminu vede k akceleraci syntézy albuminu v játrech, kde se současně zvyšuje i syntéza prokoagulačních faktorů a lipidů. Vysoká koncentrace LDL cholesterolu, ale i další součásti lipidového spektra jsou rovněž součástí patogenetických procesů ve smyslu interakce destiček s cévní stěnou.

Mezi pět hlavních rizikových faktorů patří zvýšená syntéza protrombotických faktorů, zhoršená fibrinolýza, hypoalbuminemie, ztráty antitrombotických faktorů do moči a zvýšená adhezivita a agregabilita destiček.⁵

Laboratorní nálezy je třeba interpretovat v kontextu. Například protein S je kofaktorem aktivity proteinu C. Proto při ztrátách proteinu S do moči může, s určitým zjednodušením, vzniknout trombóza i při normální koncentraci proteinu C.

Podstatnou roli hraje i trvání metabolických abnormalit. Nefrotický syndrom se obvykle vyvíjí totiž postupně až v průběhu základního onemocnění. Přispívajícími faktory jsou intravaskulární objemová deplece (pozor na intenzivní diuretickou léčbu). Trombotické komplikace u nefrotického syndromu jsou častější u obézních pacientů, u pacientů s anamnézou trombózy, imobilizace, diuretické léčby, srdečního selhání, hypalbuminemie a vliv mají jistě i hereditární faktory.

Příčinu nefrotického syndromu, tedy vlastní onemocnění ledvin, stanovíme většinou na podkladě biopsického vyšetření. Membranózní nefropatie, která zde byla vstupně jednoznačně diagnostikována, je s trombotickými komplikacemi spojována nejčastěji.⁶ Dokonce se ukazuje, že samotná pozitivita a hodnota anti-PLA2r jsou rizikovým faktorem trombózy (v práci z roku 2022 je uváděno relativní riziko 1,3).⁷ Při srovnání podskupin pacientů s anti-PLA2r pozitivitou a negativitou (obě skupiny s biopsicky verifikovanou membranózní nefropatií) se ukázalo, že nízká hodnota albuminu je nezávislým rizikem pouze v druhé podskupině, v té první byla hypalbuminemie zastíněna přítomností anti-PLA2r. I když zůstává mnoho neznámého, je důležité cílit na dosažení i imunologické remise onemocnění.

Kromě žilních trombóz se u nefrotického syndromu mohou vyskytnout i trombózy tepenné, zejména při prokoagulační predispozici. Zcela nedávno byla publikována zkušenost dokonce s devíti pacienty s trombózou arterie s postižením dolních končetin u pacientů s nefrotickým syndromem (8 mužů,

1 žena, věkový medián 43 let), u sedmi z nich se trombóza manifestovala dříve než nefrotický syndrom a onemocnění ledvin. Pro kritickou akutní končetinovou ischemii byla u čtyř pacientů nutná amputace postižené končetiny, přitom nikdo z nich neměl souběžnou ischemickou chorobu dolních končetin.⁸

Při detailní anamnéze se u našeho pacienta ukázalo, že nebyl úplně bez příznaků možného nefrotického syndromu (mj. například předcházely „těžké nohy“).

Vlastní aktivní onemocnění ledvin i jeho relaps jistě již nějakou dobu trvaly, vzhledem ke svému životnímu stylu s velkým pracovním i mimopracovním vyčerpáním si však pacient tyto problémy nepřipouštěl. Prodleva mezi rozvojem onemocnění a vyhledáním lékaře mohla přispět ke vzniku embolie. Dominující symptomy (závažná dušnost a silná bolest na hrudi spolu se zvýšenou hodnotou CRP) vedly zprvu k pracovní diagnóze pneumonie, a dokonce k astmatické dušnosti s podáním kortikosteroidů, a až vyšetření moči vedlo správným směrem. Je tedy patrné, že nefrotický syndrom je opravdu rizikovou situací z hlediska závažné trombózy a že naopak – sice vzácně, ale jednoznačně – je třeba myslet na nefrotický syndrom vlastně při každé plicní embolii.

Opět zdůrazňujeme hlavní myšlenku, že vyšetření moči v medicíně zůstává zásadní součástí všech vyšetřovacích schémat. Na uvedené kazuistice lze také demonstrovat, že v riziku trombózy a embolie se nacházejí právě pacienti s nejtěžšími formami nefrotického syndromu, že relaps onemocnění znamená návrat rizika a že diagnóza primární membranózní nefropatie je v takovém případě typická.

LITERATURA

1. Ma F, Zhou K, Hua Y, et al. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension as the first manifestation of nephrotic syndrome in a 12-year-old child. *Medicine (Baltimore)* 2018;97:e12349.
2. Wang Q, Cui Y, Liang P, et al. Case report: cerebral venous sinus thrombosis and pulmonary embolism as the initial presentation in a child with asymptomatic primary nephrotic syndrome. *Front Pediatr* 2023;11:1169116.
3. Zhang LJ, Zhang Z, Li SJ, et al. Pulmonary embolism and renal vein thrombosis in patients with nephrotic syndrome: prospective evaluation of prevalence and risk factors with CT. *Radiology* 2014;273:897–906.
4. Couser WG. Primary Membranous Nephropathy. *Clin J Am Soc Nephrol* 2017;12:983–997.
5. Parker K, Ragy O, Hamilton P, et al. Thromboembolism in nephrotic syndrome: controversies and uncertainties. *Res Pract Thromb Haemost* 2023;7:102162.
6. Gigante A, Barbano B, Liberatori M, et al. Nephrotic syndrome and stroke. *Int J Immunopathol Pharmacol* 2013;26:769–772.
7. Wu HHL, Aloza A, Li JWC, et al. Risk factors of venous thromboembolism in anti-PLA2R-positive and negative primary membranous nephropathy. *Clin Kidney J* 2022;15:1636–1638.
8. Han X, Zhao P, Wang Z, et al. Acute lower extremity arterial thrombosis associated with nephrotic syndrome in adults: case series and literature review. *BMC Nephrol* 2023;24:318.