

Akutní selhání ledvin, HUS

Pediatrická klinika FNM

V. ročník

Akutní poškození ledvin (AKI)

- ~~Akutní selhání ledvin (ARF = acute renal failure)~~

Akutní poškození ledvin (AKI = acute kidney injury)

- Definice AKI – náhlá ztráta renálních funkcí, která vede ke snížení glomerulární filtrace (GFR), retenci urey a dalších dusíkatých odpadních látek a k neschopnosti ledvin regulovat vodní a elektrolytovou rovnováhu
- Klinická prezentace AKI je široká – od menší elevace kreatininu až po anurické selhání ledvin

Skórovací systém p-RIFLE

Stádia p-RIFLE	Clearance kreatininu	Diuréza
R (RISK for renal dysfunction)	GFR s poklesem o 25 %	< 0.5 ml/kg/hod. po 8 hod.
I (INJURY to the kidney)	GFR s poklesem o 50 %	< 0.5 ml/kg/hod. po 16 hod.
F (FAILURE of kidney function)	GFR s poklesem o 75 % nebo pokles GFR na < 35ml/min/ 1.73 m ²	< 0.3 ml/kg/hod. po 24 hod. nebo anurie trvající 12 hod.
L (LOSS of kidney function)	Selhání ledvin trvající > 4 tý.	
E (END-stage renal disease)	Nezvratné selhání ledvin po době > 3 měsíců	

Skórovací systém KDIGO

KDIGO = Kidney Disease Improving Global Outcome

Stádium	Sérový kreatinin	Diuréza
1	Zvýšení kreatininu o 50 % nebo Vzestup kreatininu od 0.3 mg/dl (26.5 μ mol/l)	< 0.5 ml/kg/hod. 6 – 12 hod.
2	Zvýšení kreatininu o \geq 100 %	< 0.5 ml/kg/hod. \geq 12 hod.
3	Zvýšení kreatininu o \geq 200 % nebo GFR < 35 ml/min/1.73m ²	< 0.3 ml/kg/hod. \geq 24 hod. nebo Anurie \geq 12 hod.

Incidence AKI

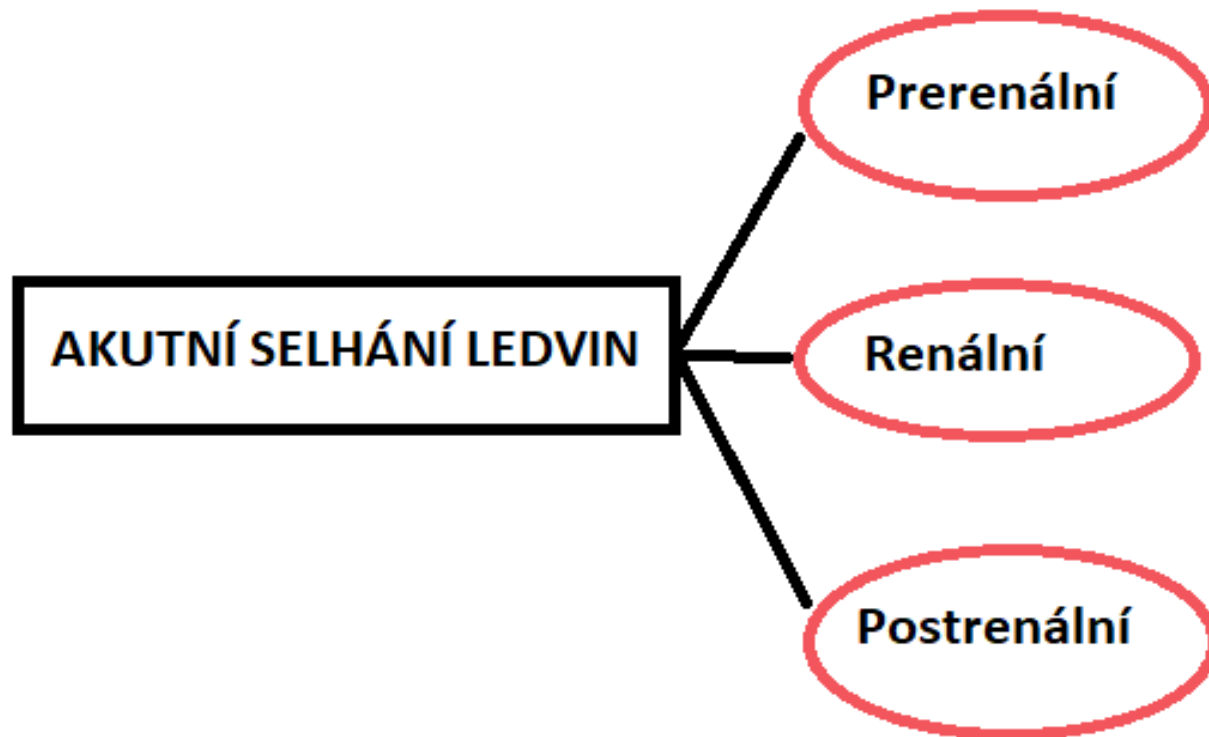
Kriticky nemocní pacienti

- Děti na jednotkách intenzivní péče – **incidence 8-30%**
- **RF pro vznik AKI** – sepse, multiorgánové selhání, nefrotoxicita (aminoglykosidy, vancomycin, piperacilin-tazobaktam, kalcineurinové inhibitory...), vrozené srdeční vady, šokové stavy, hypoxémie, ischemie ledvin
- Pacienti vyžadující mechanickou ventilaci nebo oběhovou podporu – **riziko AKI až 80%**

Novorozenci

- **FR pro vznik AKI** – velmi nízká porodní hmotnost (< 1500g), perinatální asfyxie, vrozená srdeční vada
- ***Vyšší riziko vzniku chronického onemocnění ledvin v dospělosti***

Příčiny AKI



Rozdělení pouze schématické, příčiny se často kombinují

Prerenální AKI - patogeneze

- Snížená perfuze ledvinami, která vede ke snížení GFR
- 2 mechanismy
 - **Snížení celkového objemu tekutin** (krvácení, ztráty z GIT, ztráty z kůže)
 - Hypoperfuze ledvin způsobená **snížením arteriálního tlaku** (srdeční selhání) nebo **snížením efektivního objemu krve** (septický šok)

Prerenální AKI - příčiny

Mechanismus	Příčina
Hypovolémie	Krvácení, ztráta tekutin (průjmy, těžké popáleniny, diuretika, nefrotický syndrom)
Snížená srdeční funkce	Městnavé srdeční selhání (vrozené/získané srdeční vady), antiarytmika
Systémová vazodilatace	Šok, anafylaxe
Zvýšená vaskulární rezistence	Anestezie, NSAIDs, léky vyvolávající renální vazokonstrikci (cyklosporin A)

Renální (intrarenální) AKI

- Nejčastější mechanismem vzniku je prolongovaná hypoperfuze ledvinami
- Často je ale příčina multifaktoriální – kombinace ischemického, nefrotoxického a septického inzultu
-> zhoršují závažnost poškození ledvin

Renální ASL - příčiny

	Etiologie
Tubulární	<ul style="list-style-type: none">• Renální ischemie – trauma, bakteriémie, pankreatitida• Nefrotoxické léky – ATB, kontrastní látky, anestetika, cytostatika• Endogenní toxiny – myoglobin, hemoglobin, kyselina močová
Glomerulární	Akutní glomerulonefritida (postinfekční), RPGN
Intersticiální	<ul style="list-style-type: none">• Infekční – virové, bakteriální• Lékové – ATB, diuretika, NSAIDs, diuretika• Nádorová infiltrace
Cévní	Velké cévy – oboustranný uzávěr/trombóza renální arterií/žil Malé cévy – HUS, TTP, vaskulitidy

Postrenální (obstrukční) AKI

- U dětí vzácné
- Bilaterální obstrukce močového systému nebo jednostranná obstrukce u solitární ledviny
- **Intraluminální obstrukce** - krevní koagula, konkrementy, hnis, nekrotické hmoty, tumory, edém sliznice, striktury
- **Zevní obstrukce** - tumory, retroperitoneální fibróza, ligatura močovodů, benigní hypertrofie či karcinom prostaty, prolaps dělohy

Vyšetření - anamnéza

- Pátráme po situacích, které mohly vést k AKI – průjem, zvracení, nedávná operace (krvácení), makroskopická hematurie, infekční onemocnění, užívání léků (NSAIDs, ATB ...), snížený příjem tekutin, horečka, bolesti kloubů, exantém, petechie
- Vždy se snažíme získat informace o diuréze a hmotnosti a údaje o krevním tlaku

Fyzikální vyšetření

- Znamky deplece tekutin – suché sliznice, tachykardie, snížený kožní turgor, snížené periferní prokrvení
- Otoky
- Hypertenze
- Exantém – Henoch-Schönleinova purpura, SLE
- Dušnost
- Oligurie až anurie

Diuréza

- U dětí se počítá na kg hmotnosti/hodinu
- **Normální cca 1-1.5 ml/kg/ hod., oligurie pod 1 ml/kg/hod.**
- Přesná diuréza – po zavedení močové cévky
- Základní marker bilance tekutin = **hmotnost** (kojenci – vážení plen)
- Váha několikrát denně, větší děti upoutané na lůžko: lůžkové váhy - měly by být na jednotce intenzivní péče
- **Insensibilní perspirace** (odpařování vody kůží, vlhkost vydechovaného vzduchu, pocení) - denně **12-15 ml/kg/den**
Při vzestupu teploty o 1 st. se zvyšuje o cca 10%
Hyperventilace zvyšuje ztráty tekutin až o 50%
- U novorozenců a především nedonošenců zcela jiné hodnoty, při intenzivní péči záleží i na vlhkosti vzduchu v inkubátoru, nejen na teplotě

Vyšetření - laboratoř

- Renální parametry – urea, kreatinin
- Ionogram – především P, K, Na, Ca
- Kyselina močová
- Krevní obraz
- ABR
- Vyšetření moči – ionty, urea, kreatinin, celková bílkovina, albumin, tubulární markery

Laboratorní nálezy

- **Elevace kreatininu -> pokles GFR**
- **Elevace urey**
- **Na – hyponatrémie** – častější, důsledek diluce při retenci tekutin, deplece Na (hyponatremická dehydratace), iatrogeně – inadekvátní příjem hypotonických tekutin
 - **hypernatrémie** – hypernatremická dehydratace
- **K – hyperkalémie** – snížená GFR, snížená tubulární sekrece K, velký rozpad tkání (rhabdomyolýza, tumor lysis syndrom, hemolýza), metabolická acidóza
- **P – hyperfosfatémie** – porucha renální exkrece P, větší u rozpadu tkání
- **Ca – hypokalcémie** – způsobená hyperfosfatémií

Laboratorní nálezy

- **Metabolická acidóza** - pokles bikarbonátu, vysoký BE, pokles až na pH pod 7.2
- Krevní obraz – **anémie** – diluční, zákl. onemocnění (TMA)
 - trombocyty – změny dle zákl. onem.
 - leukocyty – změny dle zákl. onemocnění
- Moč - **proteinurie** (glomerulární x tubulární)
 - **hematurie** (makro- x mikroskopická)

Exkreční frakce natria (FE-Na)

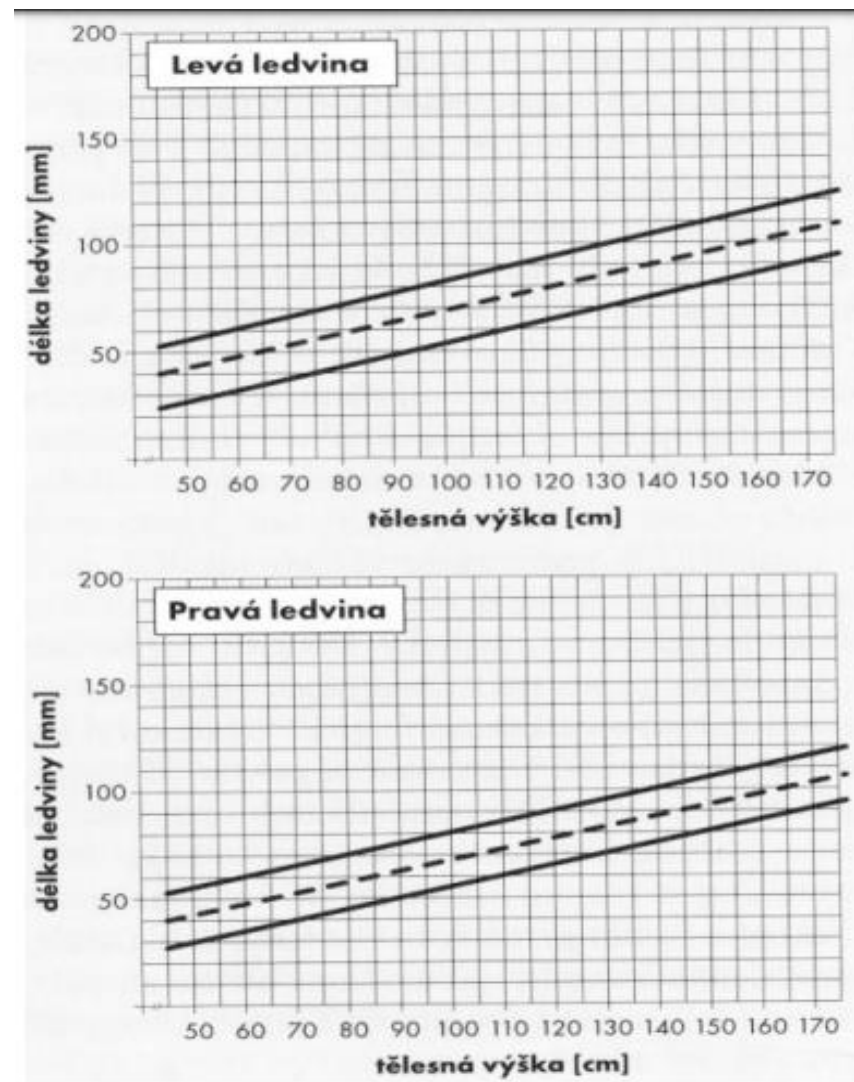
- Rozlišení mezi prerenálním a renálním AKI

$$\text{FE-Na (\%)} = \frac{\text{U-Na} \times \text{S-krea}}{\text{S-Na} \times \text{U-krea}} \times 100$$

- < 1% prerenální
- > 2% renální (akutní tubulární nekróza)

Další vyšetření

- **UZ ledvin** – **zvětšení** ledvin, někdy vyšší echogenita
Doppler – změny prokrvení
- Renální biopsie
– u AKI vzácně



Léčba - konzervativní

Udržení bilance tekutin

- **Restrikce tekutin** – 400ml/m² těl. povrchu/24 hod. + insenzibilní perspirace + reziduální diuréza
- **Podpora diurézy** – **kličková diuretika (Furosemid)** intravenózně v dávce 1-10mg/kg
- Při omezené reakci na Furosemid lze použít thiazidová diuretika – hrozí iontová dysbalance

Doplnění krevního řečiště u prerenálního AKI s anurií

- **Rehydratace** 1/1 FR (naslepo), dále dle laboratorních výsledků (Ringer, Hartman, Plasmalyte)
- Pokud se diuretická odpověď neobjeví do 6 hodin → **riziko převodnění** (otoky, edém plic)

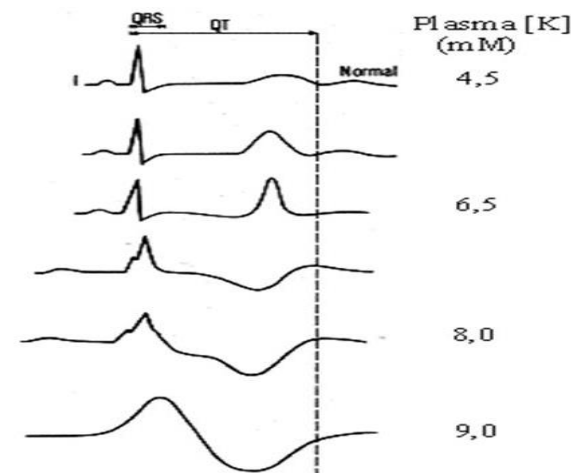
Hypertenze

- Objemová HT – diuretika
- Blokátory Ca-kanálů, beta-blokátory, alfablokátory, přímé vazodilatátory

Léčba - konzervativní

Hyperkalemie

- Mění hodnoty membránové potenciálu myokardu → závažná arytmie až srdeční zástava
- **Změny na EKG** - vysoké hrotnaté vlny T, zkrácení intervalu QT, prodloužení PQ, oploštění vln P, rozšíření QRS, komorová tachykardie, komorové fibrilaci
- Klinické příznaky – nespecifické (svalová slabost, nevolnost, nauzea)
- **Léčba**
 - Beta-2-mimetika (salbutamol)
 - Calcium glukonicum
 - Bicarbonát (NaHCO₃)
 - Furosemid
 - Iontoměniče – calcium resonium
 - Glukóza s inzulinem



Léčba – eliminační metody

Indikace k zahájení dialýzy

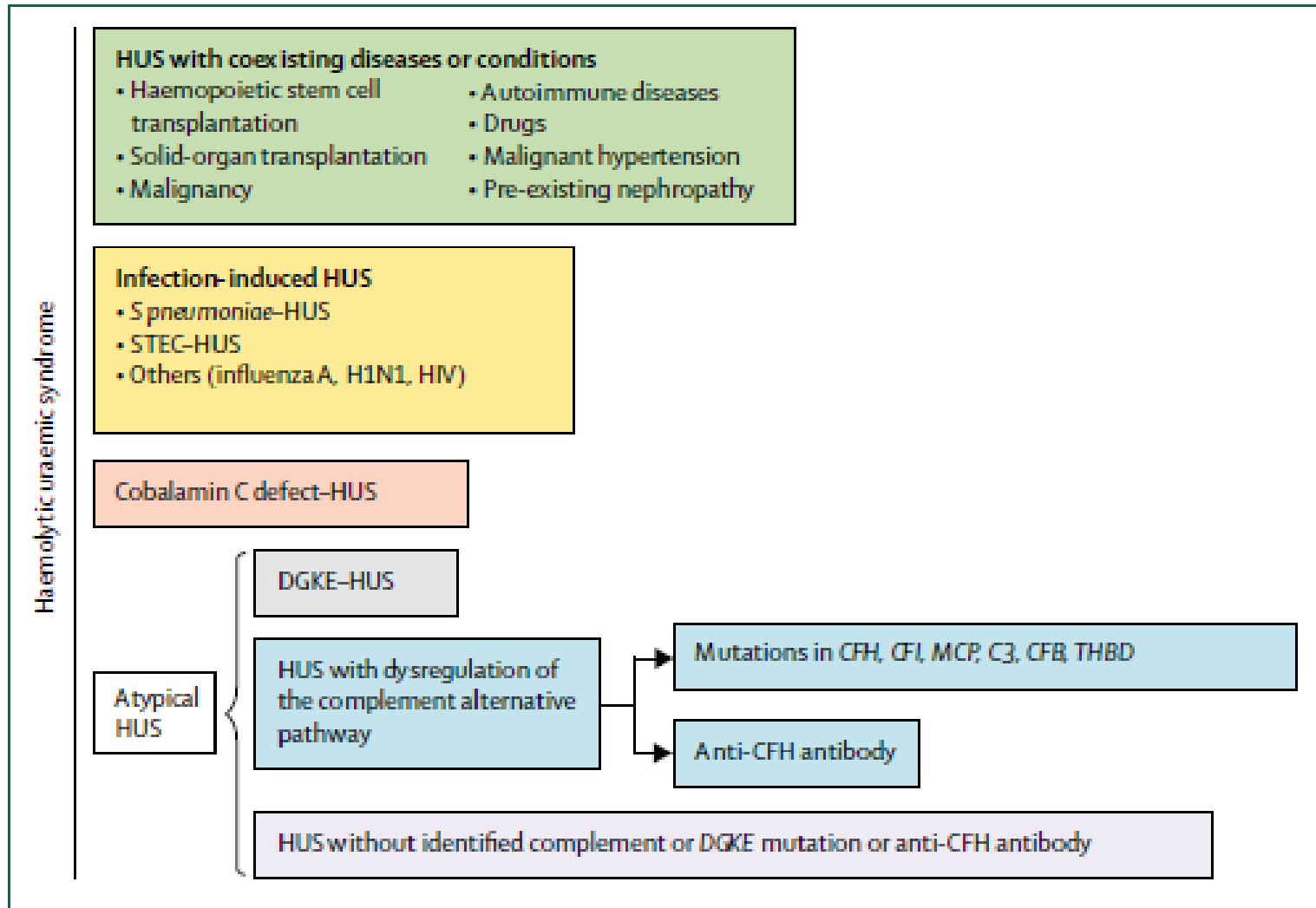
- Kalium vyšší než 7 mmol/l
- Natrium pod 120 mmol/l
- Urikémie přes 700 μ mol/l
- Těžká metabolická acidóza - pH pod 7.2
- Klinické příznaky uremie (edém mozku, edém plic)
- Těžká hyperhydratace (nekorigovatelná hypertenze)

- **Intermitentní hemodialýza** – starší děti, nutnost zavedení CŽK
- Kontinuální metody (**CVVHD**) – závažné stavy, pobyt na KAR, kojenci
- **Peritoneální dialýza** – kojenci, nutnost zavedení peritoneálního katetru

Hemolyticko-uremický syndrom, TTP

- Řadí se mezi **trombotické mikroangiopatie**
- **Trombocytopenie, neimunitní hemolytická anémie, AKI**
- Vzácné, život ohrožující onemocnění
- **Vždy by mělo být dítě transportované do centra provádějícího eliminační metody**

Klasifikace HUS



HUS asociovaný s infekcí E.Coli produkující Shiga toxin (STEC-HUS)

- = **typický HUS**, ~~D+ HUS (diarrhoea associated HUS)~~
- Incidence 0.71/100tis dětí
- **Nejčastěji v dětském věku**, až 60% všech případů STEC-HUS u dětí do 16 let
- Způsobený **infekcí E.Coli produkující Shiga toxin** – sérotypy O157, O26, O104, O80, O145
- **Zdroje infekce:**
 - rezervoárem je především hovězí dobytek, dále ovce kozy, prasata, koně, vysoká zvěř
 - Požití kontaminované vody a potravy (nedostatečně tepelně upravené maso, nepasterizované mléko, sýry, zelenina), kontakt se zvířetem, přenos od nemocného člověka

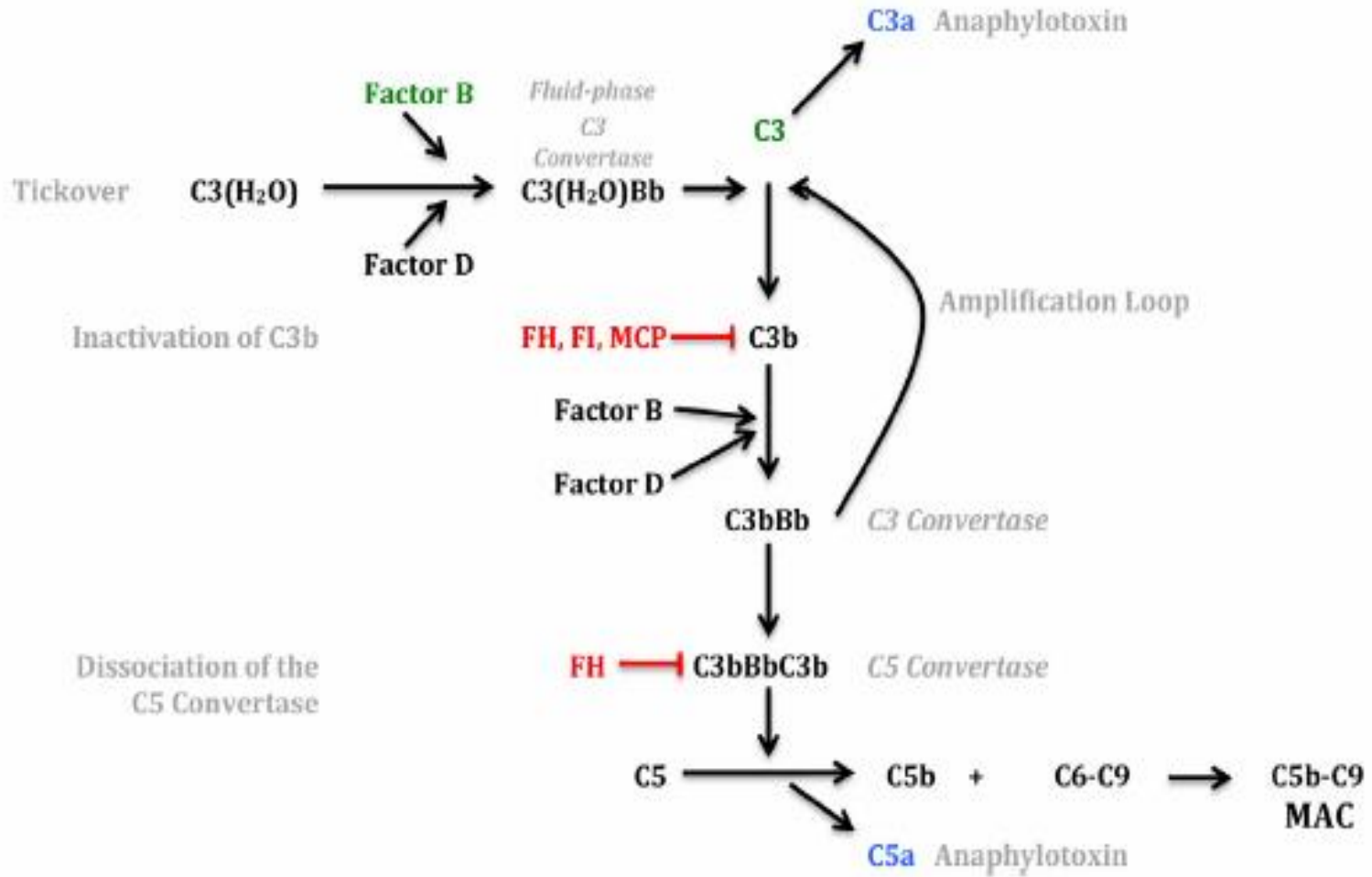
STEC-HUS - patogeneze

- Kolonizace a adheze STEC na enterocyty v tenkém a tlustém střevě → produkce toxinu
- Přejít toxinu přes střevní sliznici do systémové cirkulace
- Vazba na polymorfonukleáry, erytrocyty, monocyty a trombocyty → transport k cílovým orgánům (ledviny, CNS, myokard, pankreas) – navázání na specifické receptory endotelu
- Poškození endotelu – zduření endotelu s rozšířením subendoteliálního prostoru, fibrinoidní nekróza stěny arteriol, vznik hyalinních trombů, organizace trombů) – **trombotická mikroangiopatie**
- **V ledvinách vede k jejich akutnímu poškození**

Atypický HUS

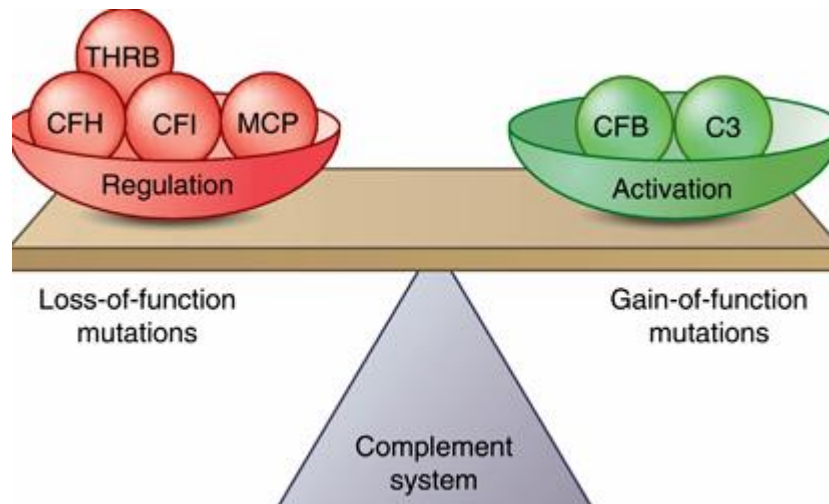
- Velice vzácné onemocnění
- Cca 10% všech HUS
- Incidence 2 případy/1mil obyvatel
- Prevalence 3.3 případy na 1 mil. dětí v Evropské populaci
- Způsobený vrozenými nebo získanými poruchami komplementu

Alternativní cesta aktivace komplementu



aHUS - etiologie

- U více než 60% pacientů je způsoben geneticky
- 6-15% všech případů - aHUS asociovaný s protilátkami proti faktoru H



- Geny kódující komplement (*CFH*, *CFI*, *MCP*, *CFB*, *C3*)
- Geny pro koagulační systém (*THBD*, *PLG*)
- *DGKE*
- Dědičnost AR nebo AD, vzácně polygenní - s inkompletní penetrancí

aHUS - patogeneze

- Porucha aktivace alternativní cesty komplementu
- Poškození endotelových buněk, otok endotelových buněk a jejich odloučení od glomerulární bazální membrány
- Tvorba mikrotrombů v lumen cév → rozvoj trombotické mikroangiopatie

Trombotická trombocytopenická purpura (TTP)

- Způsobená deficitem štěpící proteázy von Willebrandova faktoru (vWF)
- **ADAMTS13** - proteáza, která štěpí v krevním řečišti velké multimery vWF na méně reaktivní fragmenty, při její nedostatečné funkci dochází k hromadění multimerů vWF a vzniku trombotické mikroangiopatie
- **Získaná (autoimunitní) forma**
 - Autoprotilátky proti ADAMTS13 → nízká enzymatická aktivita
 - Příčina – infekční onemocnění, clopidogrel
- **Geneticky podmíněná forma** – dědičnost AR
 - Nízká enzymatická aktivita ADAMST13, negativní protilátky
 - Časný začátek (kojenecký věk), časté relapsy

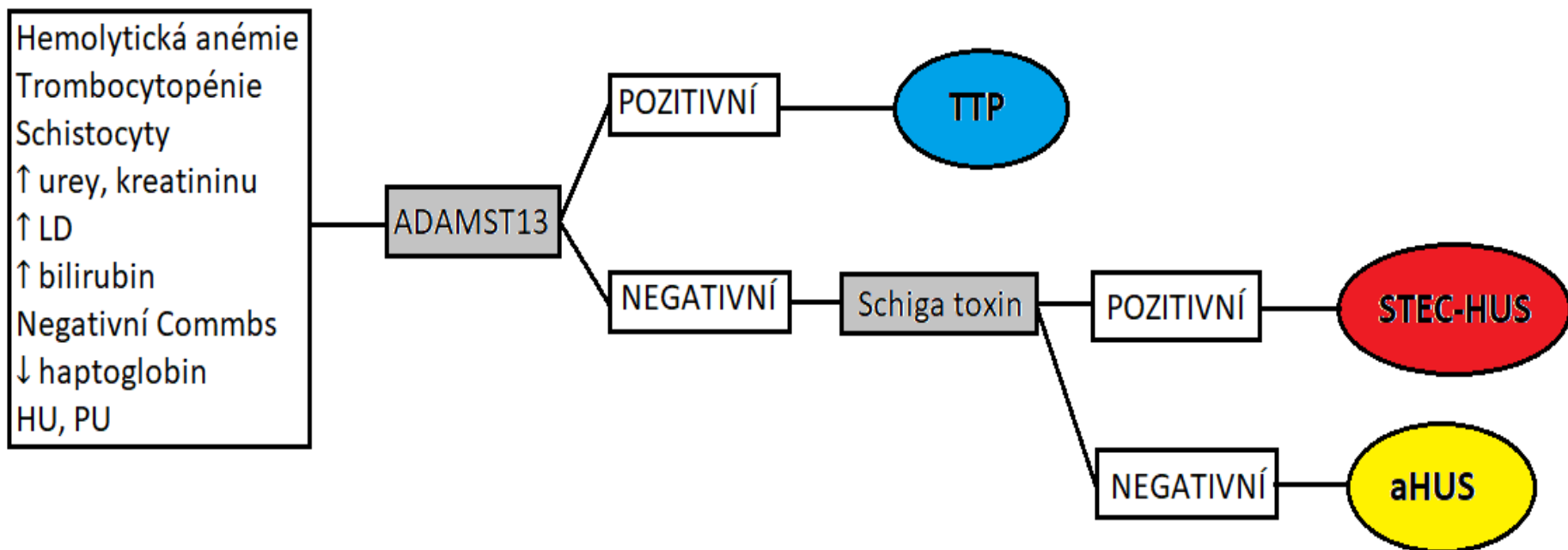
Klinické příznaky HUS, TTP

- GIT příznaky – průjmy (krvavé), bolesti břicha, zvracení (GIT příznaky až u 40% aHUS, TTP až 24%)
- Bledost
- Únava
- Kožní projevy – petechie, sufuze
- Dyspnoe
- Edémy
- Oligoanurie
- Závažné extrarenální příznaky (častější u aHUS a TTP)
 - Neurologické – křeče, poruchy vědomí, edém mozku, ischemické a cévní CMP, kóma → častější u aHUS a TTP (60%)
 - GIT – perforace střeva, pankreatitida
 - Kardiální – ischemická kardiomyopatie

Laboratorní příznaky HUS, TTP

- Krevní obraz – **anémie, trombocytopenie**, leukocytóza, **schistocyty**
- Renální parametry (urea, kreatinin) – elevace → **AKI**
- LDH, bilirubin – elevace → hemolýza
- Haptoglobin – snížený → hemolýza
- Koagulace – normální (na rozdíl od DIC)
- Coombsův test - negativní
- Moč – **hematurie, proteinurie** → **AKI**
- Komplement – pokles C3 složky → aktivace alternativní cesty komplementu

Diferenciální diagnostika HUS, TTP



Léčba

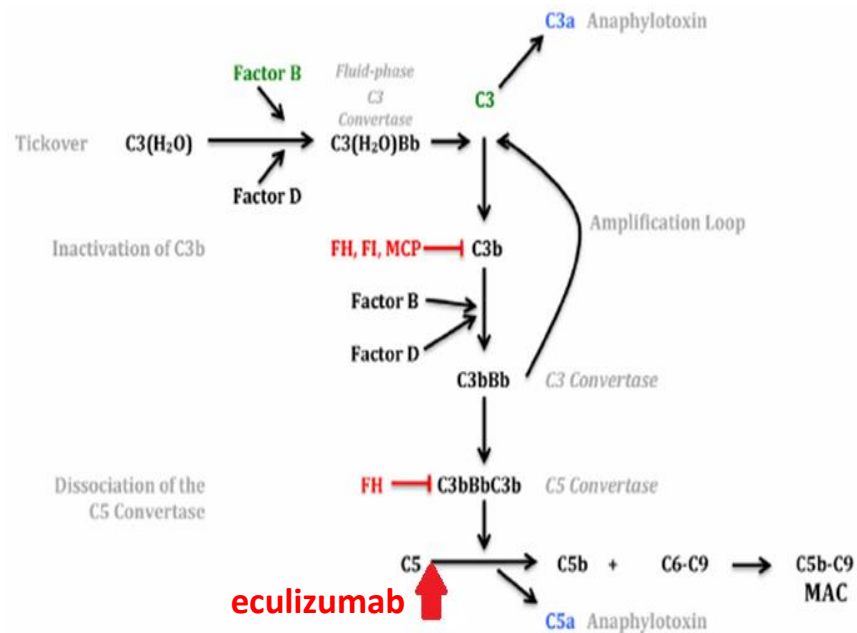
STEC-HUS

- Symptomatická – rehydratace, transfuze, antihypertenzní terapie, korekce vnitřního prostředí
- Eliminační metody – IHD, CVVHD, PD

TTP

- Symptomatická
- **Získané formy** – plazmaferéza, kortikosteroidy
- **Geneticky podmíněné formy** – infuze čerstvě mražené plazmy, léčba čerstvou plasmou pokračuje i po dosažení remise (infuze každé 2-4 týdny)

Léčba



aHUS

- Kauzální léčba – **eculizumab** - humanizovaná monoklonální protilátka proti terminální složce komplementu
- Používá se v akutní léčbě onemocnění, a také i v udržovací léčbě (intravenózně á 14 dní)
- **Nevýhody** – velmi vysoká cena, riziko infekce meningokokem (očkování, ATB profylaxe)
- Metoda 2. volby (při nedostupnosti eculizumabu) – plazmaferéza
- Symptomatická terapie, hemodialýza

Děkuji za pozornost

