



PATOFYZIOLOGIE LEDVINNÝCH TUBULOPATIÍ

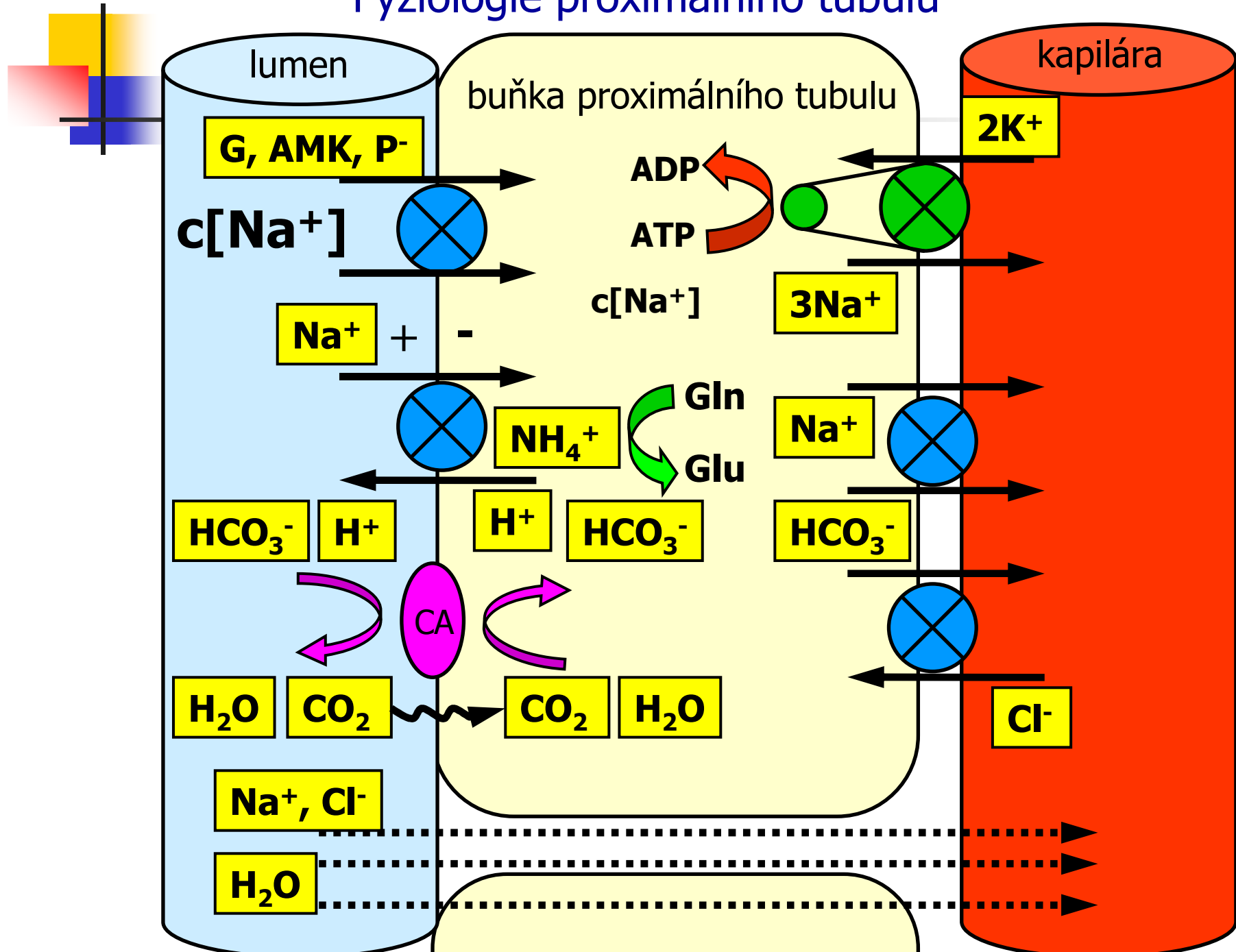
MUDr. Ondřej VESELÝ
Ústav patologické fyziologie
LF UP Olomouc



PORUCHY FUNKCE TUBULŮ

- Příčiny:
- Vrozené – Dědičné
- Ischemie ⇒ akutní tubulární nekróza
- Toxické
 - soli těžkých kovů (Hg,Cd,Pb), ethylenglykol, myoglobin, aminoglykosidy, ASA, cisplatina
- Infekční
- Obstrukce
 - urolithiasa, nádor
- Autoimunní choroby
 - SLE, Sjögrenův sy
- Jiné
 - amyloidóza, hyperkalcemie, plasmocytom

Fyziologie proximálního tubulu





Renální Fanconiho syndrom

- *globální porucha funkce proximálního tubulu*

- Etiopatogeneze

- pravděpodobně následek deficitu energetického systému tubulární buňky vedoucí k nedostatku ATP potřebné pro aktivní transporty

- Glykosurie
 - glykemie normální
- Aminoacidurie, Proteinurie
 - porucha výživy a vývoje
- Hyperfosfaturie
 - hypofosfatemie
 - rachitida
 - malý vzrůst
 - osteoporosa
 - fraktury
- Hyperkaliurie
 - ↓ reabsorpce Na^+ v prox.tubulu ⇒
↑ nálož Na^+ v distálním tubulu ⇒
↑ reabsorpce Na^+ výměnou za K^+
 - ⇒ hypokalemie ⇒ srdeční arytmie
- (Hybernatriurie)
 - ⇒ hyponatremie
- Hyperbikarbonaturie
 - ⇒ metabolická acidosa
- Polyurie
 - ⇒ polydypsie
 - ⇒ dehydratace



Proximální renální tubulární acidosa

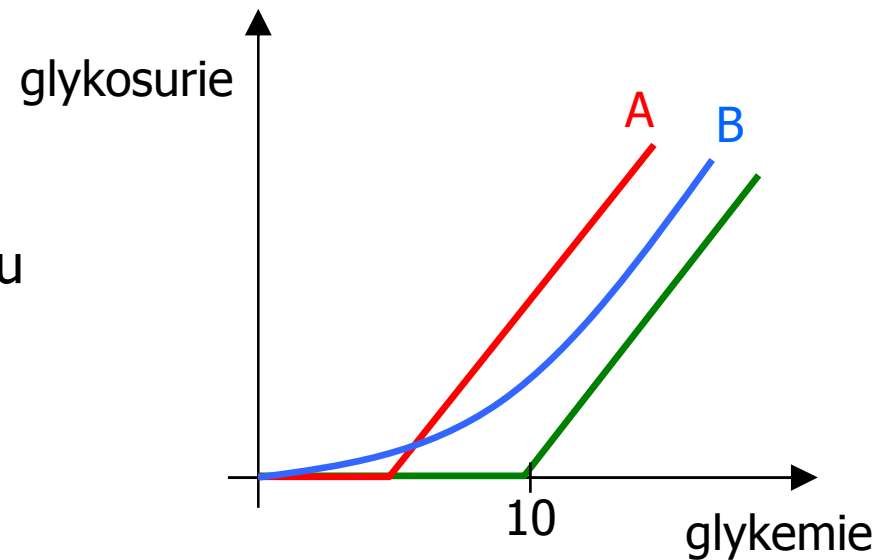
- *Porucha zpětné resorpce HCO_3^- v proximálním tubulu*
- Etiopatogeneze
 - defekt Na^+/H^+ výměníku v luminální membráně
 - defekt $\text{Na}^+/\text{HCO}_3^-$ kontransportu v bazolaterální membráně
 - deficit karbonanhydrázy
- **Metabolická acidosa**
 - Hyperbikarbonaturie
 - Hypobikarbonatemie
- **Normo/ Hypokalemie**
 - HCO_3^- ↓ luminální potenciál v distálním tubulu ⇒ ↑ sekreci K^+
- **Hyperchloremie**
 - Cl^- se resorbuje místo HCO_3^-
- **pH moči pod 5,5**
 - díky zachované distální acidifikaci

Renální glykosurie

- *přítomnost glukosy v moči při normální glykemii*
- defekt Na⁺ - glukoso / galaktosového transportéru

- Normoglykemie
 - normální oGTT
- Glykosurie

- Typ A
 - snížený ledvinný práh pro glukosu
- Typ B
 - snížená afinita transportéru





Hypofosfatemická vitamin D rezistentní křivice (Renální fosfátový diabetes)

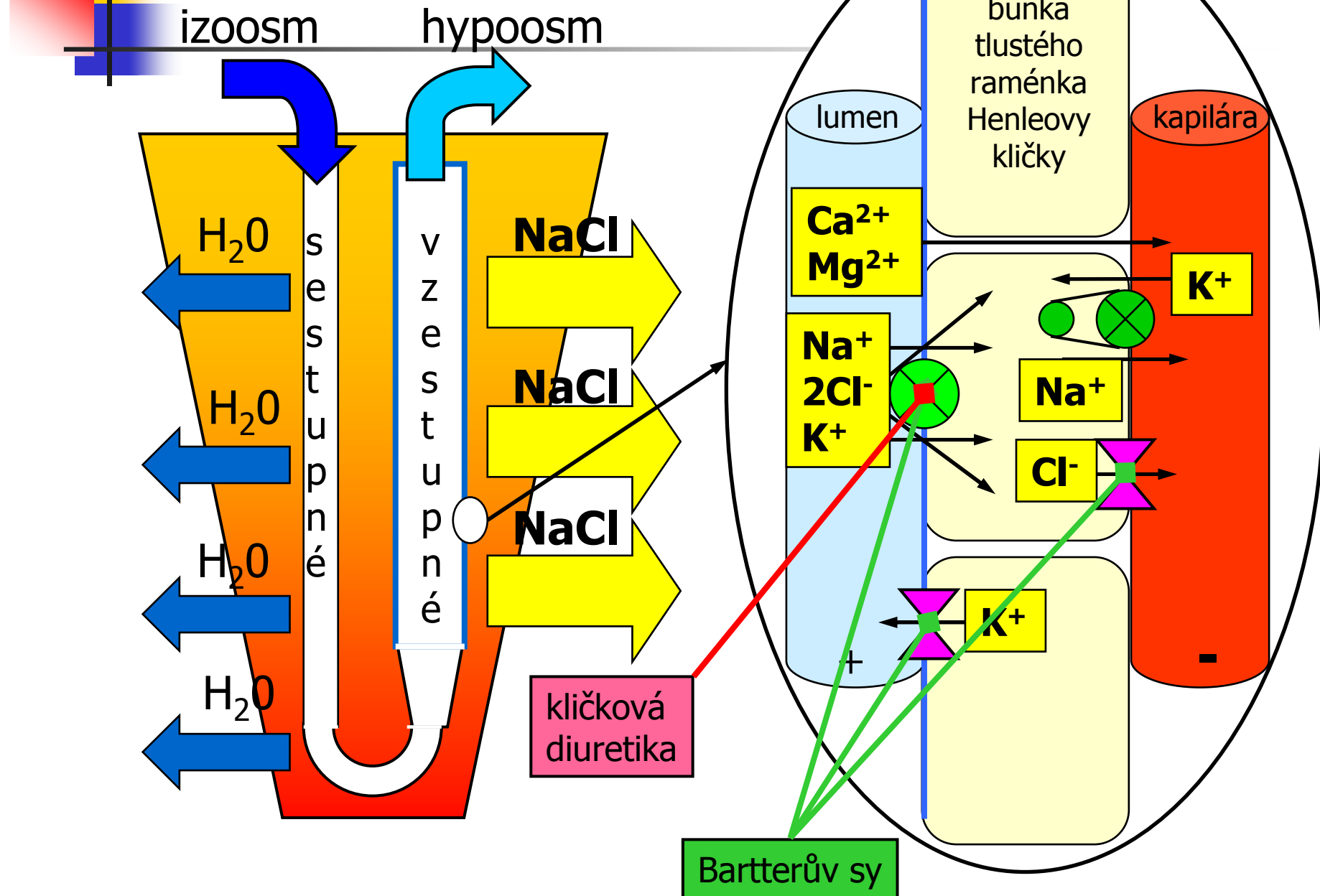
- *porucha vstřebávání fosfátů v proximálním tubulu*
- defekt Na^+/P^- kotransportu
- GR dědičnost
- Hyperfosfaturie
- Hypofosfatemie
 - malý vzrůst
 - křivice
 - fraktury
 - ↑ kazivost zubů
 - vitamin D v léčbě neúčinný



Renální aminoacidurie

- v proximálním tubulu je známo asi sedm transportérů pro aminokyseliny
- Izolované RA
- Skupinové RA
- Generalizované RA
- Cystinurie
 - *porucha zpětné resorpce Cys, Arg, Lys v proximálním tubulu*
 - Cystinurie
 - urolithiasa
 - renální koliky
 - pyelonefritidy
 - renální selhání
- Hartnupova choroba
 - *porucha transportu neutrálních AMK v proximálním tubulu a střevní sliznici*
 - skupinová aminoacidurie
 - Ala, Ser, Thr, Val, Leu, Ile, Phe, Tyr, Trp, His
 - pelagroidní exantém, výrazná fotosenzitivita, mentální retardace, cerebelární ataxie

Patofyziologie Henleovy kličky

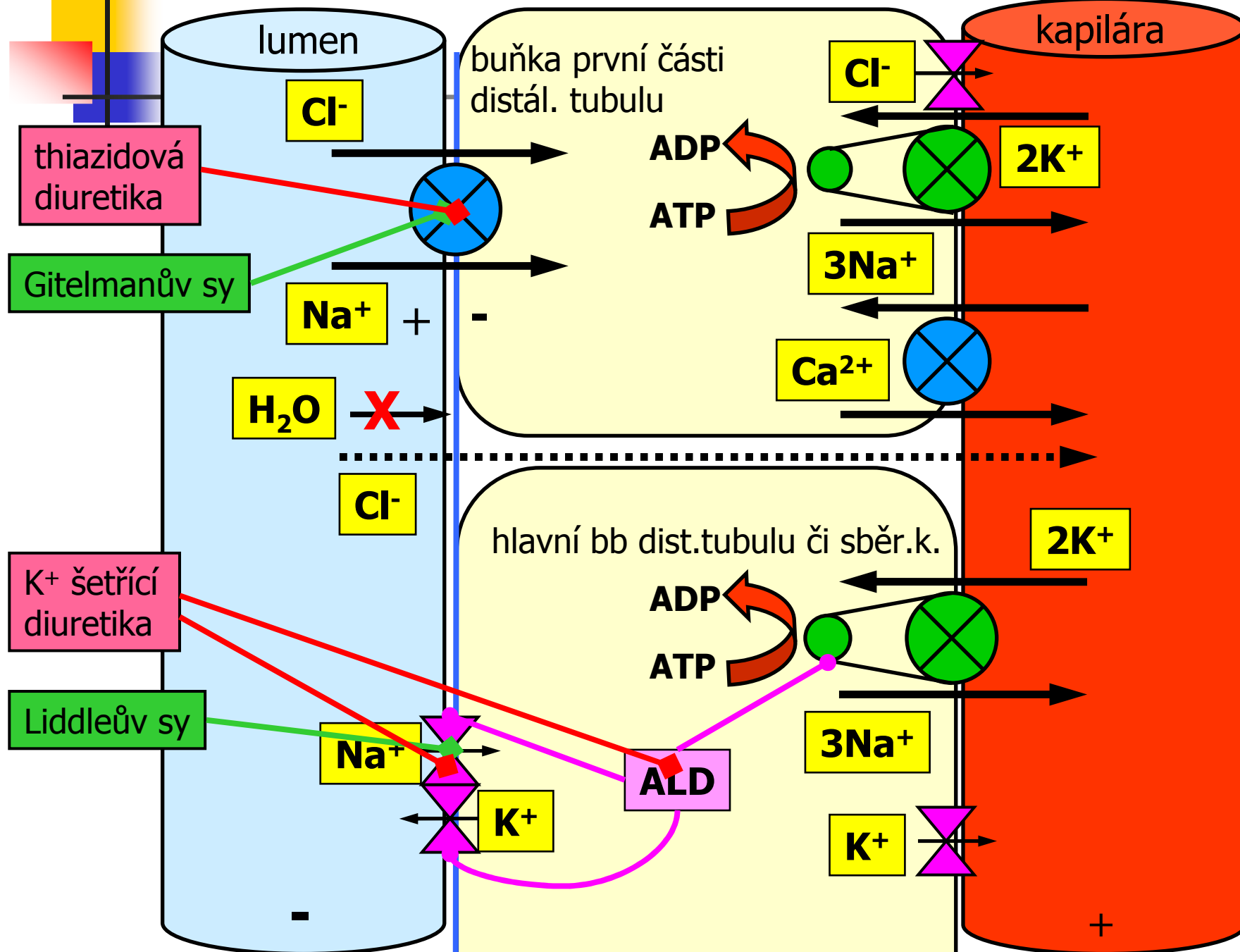


Bartterův syndrom

- *Porucha zpětné resorpce Na^+ , K^+ , Cl^- v tlusté části Henleovy kličky*
- spontánní či familiární AR dědičná choroba
- Etiopatogeneze
 - defekt Na-K-Cl kontrtransportéru v luminální membráně
 - defekt draslíkové kanálu v luminální membráně
 - defekt chloridového kanálu bazolaterální membráně

- **Hypochloremie**
 - ↑ renální ztráty Cl^-
- **Hypokalemie**
 - ↑ renální ztráty K^+
 - ↑ průtok distálními tubuly
 - hyperaldosteronismus
 - ↓ pozitivního intraluminálního potenciálu v distálních tubulech ⇒ ↑ exkreci K^+
- **Metabolická alkalosa**
 - hypochloremie
 - hypokalemie ⇒ výstup K^+ z buněk výměnou za H^+
 - ↑ exkrece H^+ v distálním tubulu vlivem hyperaldosteronismu
- **Porucha koncentrační schopnosti ledvin**
 - ↓ resorpce Na-K-Cl v H.k.
 - ⇒ polyurie, hypovolemie, dehydratace
- **↑ renin – angiotenzinII – aldosteron**
 - hypotenze, hypovolemie
 - ⇒ ↑ resorpce Na^+ a H_2O v distálním tubulu
- **není hypertenze**
 - RAA kompenzuje sklony k hypovolemii
 - ↑ produkce vazodilatačních prostaglandinů
- **Hyperkalciurie**
 - ⇒ nefrokalcinosa
- **Hypomagnesemie**
 - ⇒ svalová slabost, křeče, Δ EKG

Patofyziologie distálního tubulu a sběracího kanálku





Gitelmanův syndrom

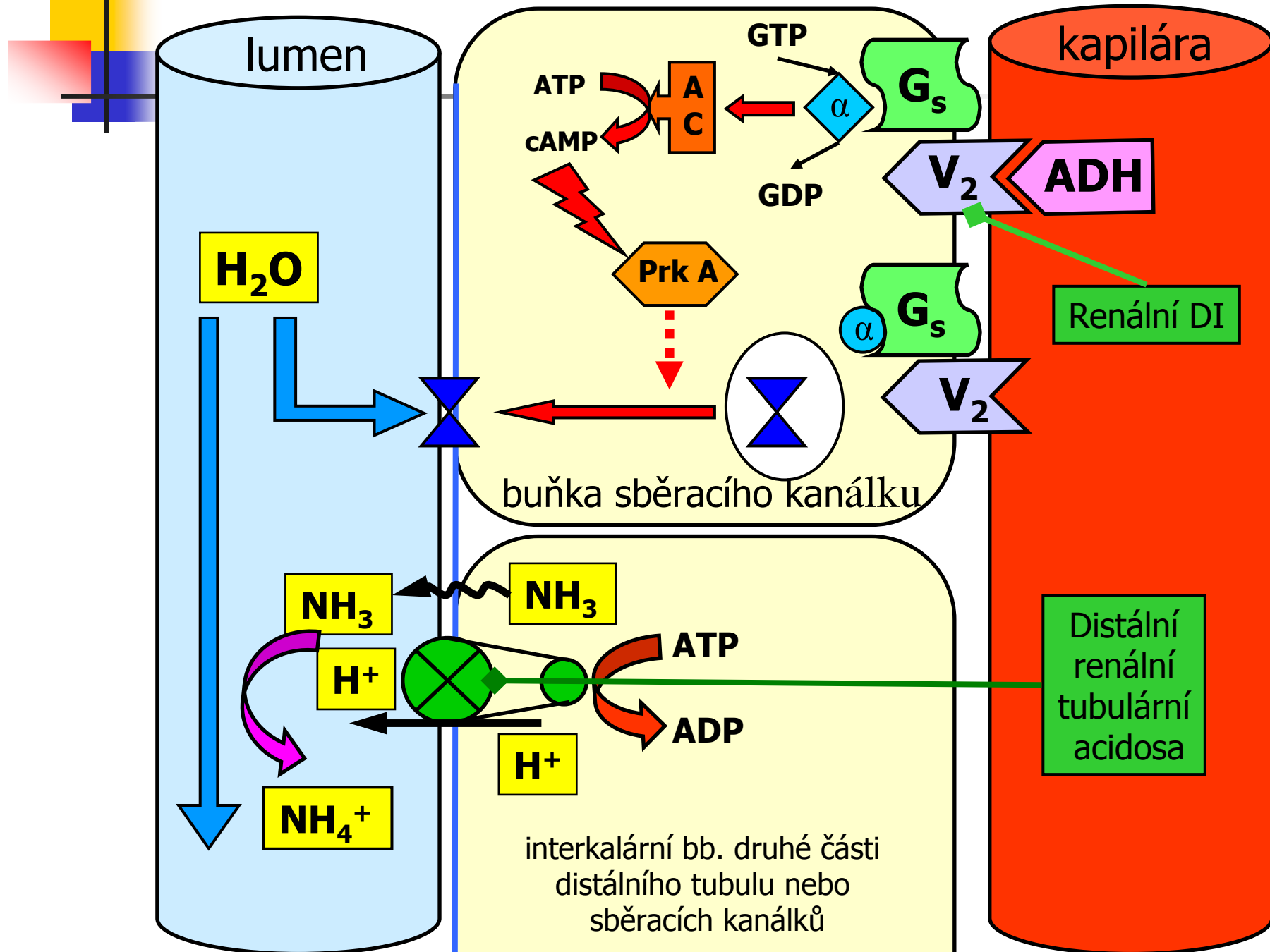
- *Porucha zpětné resorpce Na^+ , Cl^- v první části distálního tubulu*
 - AR dědičnost
- Etiopatogeneze
 - defekt Na-Cl kontraspportéru v luminální membráně buněk první části distálního tubulu
- **Hypokalemie**
 - \uparrow renální ztráty K^+
 - sekundární hyperaldosteronismus
- **Metabolická alkalosa**
 - hypokalemie \Rightarrow výstup K^+ z buněk výměnou za H^+
 - \uparrow exkrece H^+ v distálním tubulu vlivem hyperaldosteronismu
- \uparrow **renin – angiotenzinII – aldosteron**
 - hypotenze, hypovolemie
 - \Rightarrow \uparrow resorpce Na^+ (výměnou za K^+) a H_2O v hlavních bb. distálním tubulu
- **není hypoponatremie**
 - kompenzace díky \uparrow RAA
- **Hypokalciurie**
 - \downarrow resorpce $\text{Na}^+ \Rightarrow \downarrow \text{Na}^+$ uvnitř tubulárních bb $\Rightarrow \uparrow$ aktivity $3\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ výměníku v bazolaterální membráně $\Rightarrow \uparrow$ resorpce Ca^{2+} z moči
 - $\Rightarrow \uparrow$ denzity kostí, chondrokalcinosa
- **Hypomagnesemie**
 - \uparrow resorpce Ca^{2+}
 - mírná hypervolemie vlivem RAA ?
 - \Rightarrow svalová slabost, křeče, tremor, palpitace



Liddleův syndrom

- *Neúměrně vysoká resorpce sodíku v distálních částech distálního tubulu a ve sběrných kanálcích*
 - AD dědičnost
- Etiopatogeneze
 - **aktivační mutace epiteliálního sodíkového kanálu v luminální membráně**
- **Hypernatremie**
 - ↑ resorpce Na^+
- **Hypertenze**
 - ↑ resorpce Na^+ a tím i vody ⇒ ↑ cirkulujícího objemu
 - ⇒ volumová hypertenze
- ↓ **renin – ang II – ALD**
 - vlivem hypertenze
- **Hypokalemie**
 - ↑ resorpce Na^+ ⇒ ↓ pozitivního intraluminálního potenciálu v distálních tubulech ⇒ ↑ exkreci K^+
- **Metabolická alkalosa**
 - hypokalemie ⇒ výstup K^+ z buněk výměnou za H^+

Patofyziologie distálního tubulu a sběracího kanálku





Renální diabetes insipidus

- *Porucha zpětné resorpce H_2O ve sběracích kanálcích*

Etiopatogeneze

- *mutace V_2 receptorů na které se pak normálně secernovaný ADH není schopen navázat*
 - GR dědičnost
- *defekt aquaporinů*
 - AR dědičnost

■ Polyurie

- \Rightarrow polydypsie
- \Rightarrow riziko dehydratace
- \Rightarrow nevysvětlitelné horečky

■ \downarrow U-osm, \uparrow S-osm

- U-osm < S-osm
- Hypernatremie
 - \Rightarrow mentální retardace

■ \uparrow ADH

- terapeutický test s ADH bez efektu

Distální renální tubulární acidosa

- *Porucha sekrece H^+ v distálním tubulu*

■ Etiopatogeneze

- *Defekt H^+ ATPázy v lumenální membráně distálního tubulu*

■ forma adultní

- trvalá

■ forma infantilní

- přechodná

■ Metabolická acidosa

- ↓ vylučování H^+
- hypobikarbonatemie
 - ↑ spotřeba HCO_3^-
 - ↑ vylučování HCO_3^-

■ Normo/ Hypokalemie

- Hyperkaliurie
 - HCO_3^- ↓ lumenální potenciál v distálním tubulu ⇒ ↑ sekreci K^+
 - hyperaldosteronismus

■ Hyperchloremie

- Cl^- nahrazuje HCO_3^-

■ pH moči nad 5,5

- jedině H^+ ATPáza je schopna pracovat proti nízkému pH a pokud je defektní nelze dosáhnout výraznější acidifikace moči

■ demineralizace kostí

- metabolická acidosa
- hyperkalciurie
- ⇒ rachitida, porucha růstu
- ⇒ osteomalacie, fraktury
- ⇒ nefrokalcinosa



Porucha koncentrační schopnosti ledvin

- koncentrační schopnost ledvin *je dána*
 - **1) osmotickým dřevným gradientem a ten závisí na**
 - a) aktivní resorpci soli v tlustém části Henleovy kličky
 - b) protiproudovém multiplikační systém
 - c) recirkulaci močoviny
 - d) rychlosti průtoku krve dření
 - e) eventuální přítomností neresorbovatelných solutů v tubulech
 - **2) účinkem ADH**
 - **3) objemem primární moči**
- ↓ koncentrační schopnost ledvin
 - **inhibice resorpce soli v Henleově kličce**
 - kličková diuretika, Bartterův syndrom, hypokalemie, hyperkalcemie
 - **zkrácení, deformace Henleovy kličky**
 - novorozenci, kojenci, hydronefrosa
 - **↑ průtok krve dření ledviny ⇒ „vymývání“ NaCl a U ze dřene**
 - záněty ledvin, změna renální hemodynamiky
 - **↑ osmolarita tubulární tekutiny**
 - diabetes mellitus
 - **nedostatek či neúčinnost ADH**
 - centrální diabetes insipidus, renální diabetes insipidus
 - **↑ objem primární moči**
 - akutní tubulární nekrosa



Diuretika

mechanismy působení, příklady, nežádoucí účinky

- **Kličková diuretika**
 - *blokáda Na-K-Cl kontransport v tlustém raménku Henleovy kličky* ⇒ *porucha koncentrační schopnosti ledvin*
 - př.: **FUROSEMID**
 - nejsilnější diuretický účinek (v Henleově kličce se resorbuje 15% H₂O a 20% NaCl z ultrafiltrátu)
 - polyurie, hypovolemie, riziko dehydratace, hypotenze, hypokalamie, alkalosa, hypokalcemie, hypomagnesemie
- **Thiazidová**
 - *blokáda Na-Cl kontransport v distálním tubulu*
 - Př.: **HYDROCHLORTHIAZID**
 - polyurie, hypovolemie, riziko dehydratace, hypotenze, hypokalemie, alkalosa, hyperkalcemie
- **Kalium šetřící diuretika**
 - 1) *blokáda epiteliálních sodíkových kanálů*
 - Př.: **AMILORID**
 - 2) *kompetitivní antagonisté aldosteronu*
 - Př.: **SPIRONOLAKTON**
 - polyurie, hypovolemie, hypotenze, hyperkalemie
- **Osmotická diuretika**
 - osmoticky s sebou strhávají vodu ⇒ ↓ resorpce H₂O
 - Př.: **MANNITOL**
 - polyurie, hypertonická dehydratace
- **Proximální diuretika**
 - *blokáda karbonanhydrázy v proximální tubulu*
 - Př.: **ACETAZOLAMID**
 - slabý diuretický účinek, metabolická acidosa