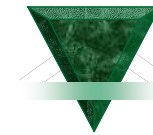
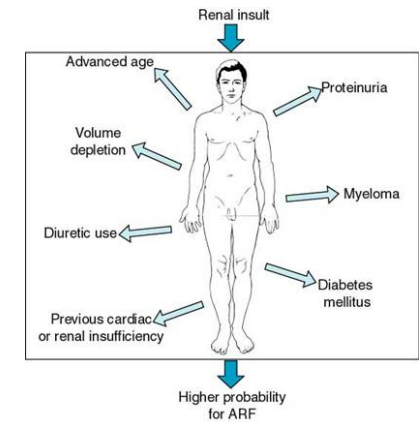


Renální tubulární acidózy VKP- 31.3.2008



Akutní selhání ledvin

- ✓ Způsobeno významným poklesem glomerulární filtrace a exkrečních funkcí obou ledvin
 - ✓ náhle vzniklá neschopnost ledvin přiměřeně regulovat solnou a vodní rovnováhu a vylučovat metabolické odpady
- ↓
k odhadu závažnosti
- ↓
plazmatické koncentrace urey a kreatininu

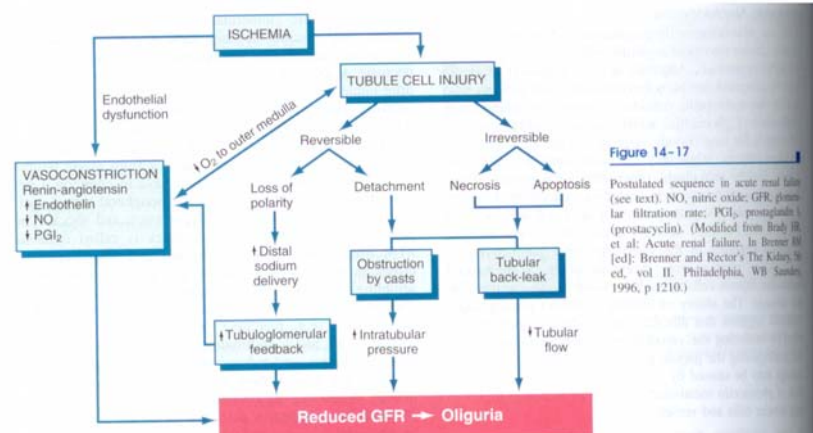


Fernando Liaño



Selhání ledvin se může vyvinout:

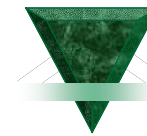
- ✓ Náhle u člověka, jehož funkce ledvin byla předtím normální
- akutní selhání
- ✓ je důsledkem chronického renálního onemocnění, kdy docházelo k postupnému poklesu renálních funkcí
- chronické selhání





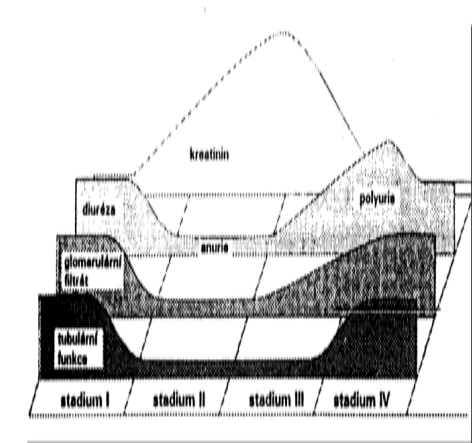
Fáze a rizika akutního selhání ledvin

- ✔ většinou náhlý pokles exkrece moči
 - < 500 ml/den ⇒ oligurie
 - < 100 ml/den ⇒ anurie
- ✔ někdy 1-2 l moči/den ⇒ nonoligurické ASL (poškození tubulů)



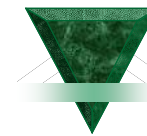
Časový průběh změn diurézy u akutního selhání ledvin

1. Iniciální fáze
2. Oliguricko-anurická fáze
3. Diuretická fáze
4. Zotavovací fáze



Mechanismy akutního renálního selhání

- Poškození ledvin je způsobeno poškozením a destrukcí renálních tubulů. Tato destrukce se rozvíjí z různých příčin, vždy však nakonec vede k hypoxii a ischemii:
- **Dřeňová ischemie:** hypoxická ischemie tlustého raménka Henleovy kličky.
- **Tubulární obstrukce** - v důsledku tvorby válců, obsahujících zbytky zničených tubulárních buněk. Tlak v tubulech se zvyšuje a inhibuje glomerulární filtraci.
- **Intersticiální edém** - v důsledku úniku tekutiny přes póry v poškozené bazální membráně tubulů.
- **Vasokonstrikce:** v důsledku sekrece vazoaktivních látek v klinicky kritickém stavu.



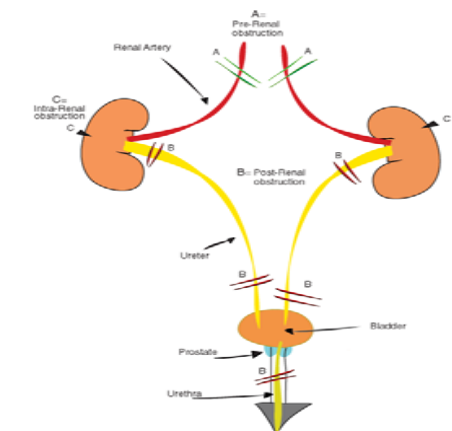
Etiologie a patogeneze

- ✔ u 70% pacientů s akutním renálním selháním

➔ akutní tubulární nekróza

✔ Rozdělení:

- 1) prerenální azotemie
- 2) renální azotemie
- 3) postrenální azotemie





Obecně mají společné to, že působí pokles glomerulární filtrace, ke kterému dojde náhle

✓ Příčinou:

- snížený průtok krve glomeruly
- zvýšení tlaku v ledvinových tubulech a v Bowmanově pouzdře



Prerenální azotemie

- ✓ způsobena poklesem TK s následným snížením perfúze jinak normálních ledvin



sníží-li se TK pod pásmo autoregulace (8-11kPa)



sníží se GFR

- ✓ reverzibilní, jestliže je vyvolávající příčina korigována



Prerenální azotemie

1) selhání srdce jako čerpadla

- ✓ Akutní IM
- ✓ arytmie s nízkým minutovým výdejem
- ✓ tamponáda perikardu

2) hypovolemie

- ✓ ztráta celé krve (hemoragie)
- ✓ ztráta plazmy - renální
 - extrarenální

3) pokles odporu v systémové cirkulaci

- ✓ sepse
- ✓ antihypertenzní terapie



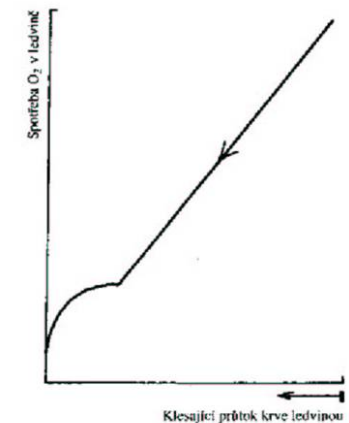
Snížení průtoku krve ledvinami nejenom snižuje množství glomerulárního filtrátu, ale

- ✓ může způsobit poškození ledvin z nutričních důvodů



především následkem nedostatečného přívodu kyslíku

⇒ akutní tubulární nekróza





Renální azotemie

- ✓ primární onemocnění ledvin
- ✓ extrarenální nemoci

- postižena určitá strukturní součást ledviny

- 1) nemoci cév
- 2) glomerulární nemoci
- 3) tubulární nemoci
- 4) nemoci intersticia



Postrenální azotemie

- způsobena obstrukcí vývodných cest močových

- ✓ močové kameny
- ✓ benigní hypertrofie prostaty
- ✓ tumory prostaty, měchýře, střeva, ovaria...
- ✓ retroperitoneální fibróza
- ✓ neurogení dysfunkce



Tubulární nemoci

**A: Akutní tubulární
nekróza**

- ✓ ischemie
- ✓ toxiny - ATB..
- ✓ masivní hemolýza,
rabdomyolýza

**B: Ucpání tubulů
myelomovými
proteiny**

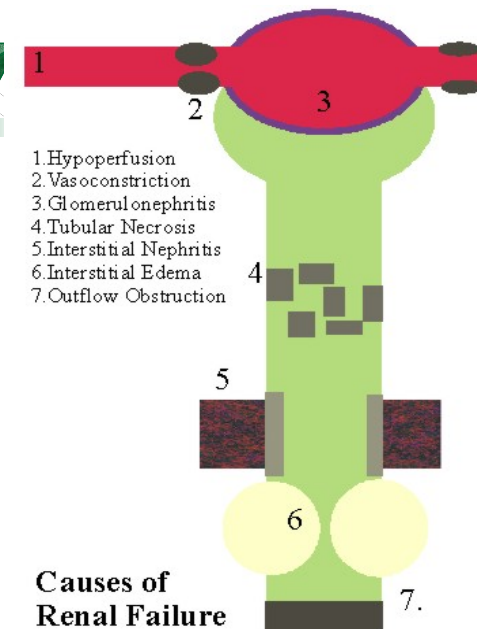


Figure 8: Causes of Renal Failure



Akutní selhání ledvin

- **Prerenální syndrom** je dán schopností ledvin udržet v organismu sůl a vodu tvářící v tvář zaznamenané hypoperfúzi ledvin.
- Při obnovení renální hemodynamiky se tvorba moči vrací k normálu. Tento stav se někdy označuje jako "acute renal success".



Vztah mezi prerenálním syndromem a akutní tubulární nekrózou

- Prerenální syndrom je fyziologický, reverzibilní stav, který se může zvrátit do stavu akutní tubulární nekrózy, pokud ischemický podnět trvá příliš dlouho.
- Prerenální syndrom činí ledviny citlivější vůči nefrotoickým podnětům (NSAIDs, aminoglykozidová antibiotika, cyclosporin), které budou častěji způsobovat ATN u dehydratovaných pacientů).

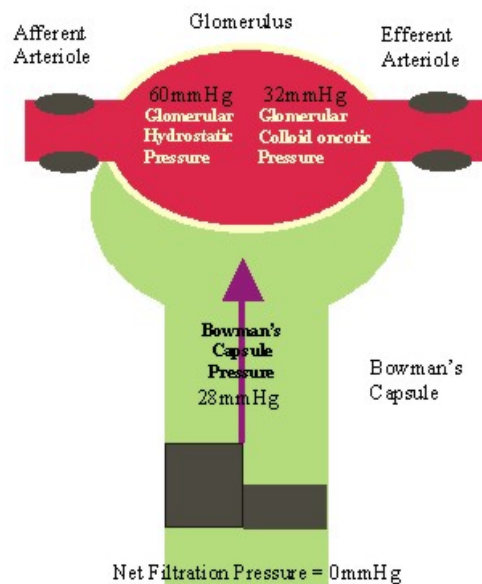


Figure 9:
Tubular obstruction, with backflow
of tubular fluid causing oliguria



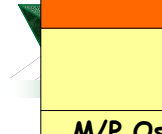
Akutní tubulární nekróza

- Persistentní redukce GFR na méně než 10% se připisuje tubulární obstrukci nekrotickými buňkami v pars recta, kde se proximální tubuly zužují do sestupného raménka Henleovy kličky.
- Intraluminální tlak v proximálním tubulu se zvyšuje a zmenšuje glomerulárně tubulární gradient: GFR klesá.
- Poškození tubulární bazální membrány vede k úniku tubulární tekutiny do intersticia.



Jak tyto stavy odlišit, když jsou oba doprovázeny oligurií?

- Senzitivním indikátorem funkcí tubulů je schopnost udržet normální hladinu sodíku v krvi, což v podmínkách hemodynamického stresu dokáže jen intaktní tubulus.
- Prerenální syndrom: Na^+ v moči pod 20 mmol/l,
- Poškození tubulu (např. ATN) Na^+ >80 mmol/l.



Hodnocení oligurie

	Prerenální	Akutní tubulární nekróza
M/P Osmolalita	>1.4:1	1:1
M/P Kreatinin	>50:1	<20:1
Na^+ v moči (mEq/L)	<20	>80
FENa (%)	<1	>3
RFI %	<1%	>1%
Clearance kreatininu (ml/min)	15-20	<10
BUN/Cr	>20	<10

M/P= moč/plazma, FENa = frakcionální exkrece sodíku,
RFI = index renálního selhání, počítaný jako poměr $\text{Na}^+_m / \text{Kreatinin}_m / \text{Kreatinin}_s$

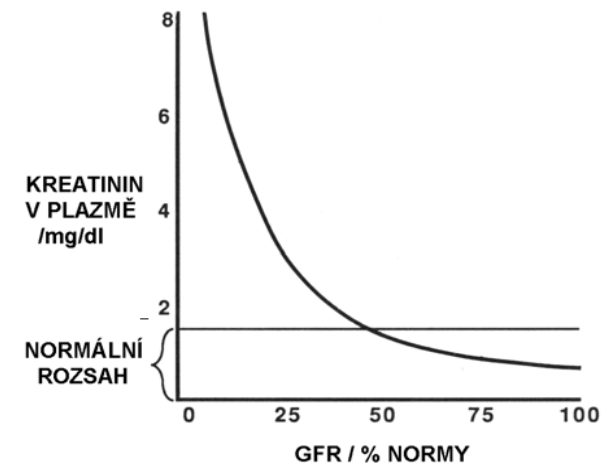


Hodnocení hladin urey a kreatininu

- Urea jako produkt metabolismu bílkovin je
- kompletně filtrována
- částečně reabsorbována ledvinou
- reabsorbce močoviny se navíc zvyšuje při dehydrataci
- Proto se ve všech případech nehodí jako kritérium pro posuzování GFR.
- Kreatinin je produktem metabolismus svalů. Je filtrován a exkretován ledvinami.
- Hladiny kreatininu se zvyšují až při poklesu GFR na 50%: proč?



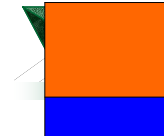
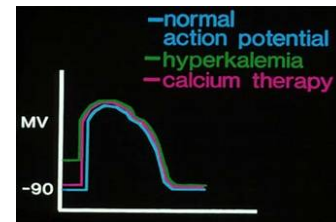
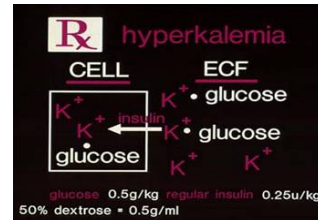
Vztah mezi koncentrací kreatininu v krvi a GFR je hyperbolický, a tudíž z diagnostického hlediska je koncentrace kreatininu málo citlivý indikátor renální filtrace.





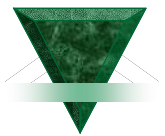
Terapie ASL

1. Terapie základního onemocnění
2. Úprava hypotenze a hypovolemie (zábrana přechodu prerenální azotemie k ATN)
3. Léčba hyperkalémie:
 - ✓ Ca-glukonicum
 - ✓ NaHCO₃, 20% glukóza + insulin
 - ✓ iontoměniče



Vyšetření moči u akutního renálního selhání

Příčiny	Analýza moči
Prerenální syndrom	Normální nález nebo hyalinní válce
Akutní tubulární nekróza	Hemoglobinové granulární nebo epitelidální válce
Akutní intersticiální nefropatie	Leukocyty, leukocytární válce, eosinofily, proteinurie
Akutní glomerulonefritida	Erytrocyty, dysmorfní erytrocyty, erytrocytární válce, proteinuria
Postrenální	± hematurie



Renální tubulární acidózy

- (RTA) jsou nemoci, kdy ledviny nejsou schopny vylučovat do moči kyseliny, což vede k metabolické acidóze (tkáňová hypoxie: laktát, diabetická ketoacidóza: 3-hydroxybutyrát)
- Typy 1-4



Aniontový gap

- $\text{Na}^+ (140) + \text{K}^+(5) = \text{Cl}^- (105) + \text{HCO}_3^-(25) + \text{Gap} (15)$
- Gap se zvyšuje u metabolické acidózy, pokud dochází k přesunům iontů v extracelulární tekutině. Klinicky zajímavý, když se zvyšuje nad 30 mmol/l

Table 12.21

Causes of metabolic acidosis with a normal anion gap

Increased gastrointestinal bicarbonate loss

Diarrhoea
Ileostomy
Ureterosigmoidostomy

Increased renal bicarbonate loss

Acetazolamide
Proximal (type 2) renal tubular acidosis
Hyperparathyroidism
Tubular damage, e.g. drugs, heavy metals, paraproteins

Decreased renal hydrogen ion excretion

Distal (type 1) renal tubular acidosis
Type 4 renal tubular acidosis (aldosterone deficiency)

Increased HCl production

Ammonium chloride ingestion
Increased catabolism of lysine, arginine

© Elsevier Science Ltd



Renální tubulární acidózy (RTA)

- Systémová acidóza s normálním aniontovým gapem (hyperchloremická), způsobená neschopností renálních tubulů udržovat acidobazickou rovnováhu, s normální GFR.
- Příčiny:
 - vrozené (genetické predispozice)
 - získané (sekundární):
 - ✓ imunologické
 - ✓ léky indukované
 - ✓ strukturální poškození tubulárních buněk.



RTA - typ 4

- „Hyporeninický hypoadosteronismus“.
- Hyperkalémie a acidóza u pacientů s lehkou chronickou renální insuficiencí na podkladě tubulo-intersticiální nemoci ledvin (např. refluxní nefropatie) nebo diabetu.
- Plazmatický renin a aldosteron jsou nízké.
- Identický syndrom může být způsoben chronickým podáváním NSAIDs, které snižují sekreci reninu a aldosteronu.
- pH moči nízké

Table 12.22

Diagnosis of hyporeninaemic hypoaldosteronism (type 4 renal tubular acidosis)

Hyperkalaemia

(In the absence of drugs known to cause hyperkalaemia)

Low plasma bicarbonate and hyperchloraemia

Normal ACTH stimulation test

Low basal 24-hour urinary aldosterone

Subnormal response of plasma renin and plasma aldosterone to stimulation

Samples taken over 2 hours supine and again after 40 mg furosemide (frusemide) (80 mg if creatinine > 120 µmol/L) and 4 hours upright posture

Correction of hyperkalaemia by fludrocortisone 0.1 mg daily

© Elsevier Science Ltd



RTA-typ 4

- **Příčiny**
- Deficit aldosteronu
 - ✓ [Syndrom hyporeninemického hypoaldosteronismu](#)
 - ✓ [Addisonova nemoc](#)
 - ✓ [Heparin](#)
 - ✓ [K+ nešetřící diuretika](#)
- Dysfunkce sběracích kanálků při renální insuficienci
 - ✓ [Diabetická nefropatie](#)
 - ✓ [Intersticiální nefritida](#)
 - ✓ [Obstrukční uropatie](#)
 - ✓ [Transplantace ledvin](#)



Typ 2 ('proximální') RTA

- Neschopnost reabsorbce bikarbonátů na úrovni proximálního tubulu.
- hypokalémie
- acidóza
- neschopnost snížit pH moči pod 5,5 při trvající metabolické acidóze
- bikarbonáty v moči při jejich nedostatku v plazmě.
- Obvykle součást generalizovaného tubulárního defektu (+ glykosurie a aminoacidurie).

Table 12.23

Causes of proximal renal tubular acidosis (type 2 RTA)

Cystinosis	Vitamin D deficiency/ hyperparathyroidism
Tyrosinaemia	
Wilson's disease	Toxins and drugs
Glycogen storage disease, type I	Carbonic anhydrase inhibitors
Pyruvate carboxylase deficiency	Lead
Multiple myeloma	Cadmium
	Mercury
	Uranium
	Copper
	Outdated tetracycline



Typ 1 ('distální') RTA

Neschopnost vyloučit H⁺ v distálním tubulu:

- acidóza
- hypokalémie (několik výjimek)
- neschopnost snížit pH moči pod 5,3 v podmínkách systémové acidózy
- nízká produkce amoniaku ledvinami.
- nízký citrát v moči
- hyperkalciurie.
- Tyto abnormality vedou k osteomalacii, nefrokalcinóze, k opakujícím se renálním infekcím.

Table 12.24**Causes of distal renal tubular acidosis (type 1 RTA)**

Primary Idiopathic	Drugs and toxins Amphotericin B Lithium carbonate NSAIDs Lead
Genetic Familial Marfan's syndrome Ehlers–Danlos syndrome Sickle cell anaemia	Autoimmune diseases Sjögren's syndrome* Thyroiditis Autoimmune hepatitis Primary biliary cirrhosis Systemic lupus erythematosus
Nephrocalcinosis Chronic hypercalcaemia Medullary sponge kidney	Renal transplant rejection*
Hypergammaglobulinaemic states Amyloidosis* Cryoglobulinaemia Chronic liver disease	

*May also cause proximal renal tubular acidosis

© Elsevier Science Ltd

Table 12.25**Causes of metabolic acidosis with an increased anion gap****Renal failure (sulphate, phosphate)****Accumulation of organic acids****Lactic acidosis**

L-lactic

Type A – anaerobic metabolism in tissues

Hypotension/cardiac arrest

Sepsis

Poisoning – e.g. ethylene glycol, methanol

Type B – decreased hepatic lactate metabolism

Insulin deficiency (decreased pyruvate dehydrogenase activity)

Metformin accumulation (chronic renal failure)

Haematological malignancies

Rare inherited enzyme defects

D-lactic (fermentation of glucose in bowel by abnormal bowel flora, complicating abnormal small bowel anatomy, e.g. blind loops)

Ketoacidosis

Insulin deficiency

Alcohol excess

Starvation

Exogenous acids

Salicylate

© Elsevier Science Ltd

Nález	Distální (I)	Proximální (II)	Typ IV
Útlum růstu	ano	ano	ano
K v séru	N až ↓	N až ↓	↑
pH moči během acidózy	> 6	< 6	< 6
Exkrece K ⁺	↑	↑	↓
Exkrece Ca ⁺⁺	↑	N až ↑	N (?)
Exkrece citrátů	↓	N	N
Exkrece HCO ₃ ⁻ při normálním sérovém HCO ₃ ⁻	< 5	> 15	< 15
(moč-krev) PCO ₂	↓	N	?
Glykosurie, aminoacidurie, hyperfosfatémie	ne	ano	Ne
Nefrokalcinóza	ano	ne	Ne
Křivice	ano	ne	Ne
Doporučení pro K ⁺	ne	zvýšit	ne



Děkuji za pozornost

