

(HIV-1, parvovirus B-19, HCV, CMV, EBV), indukce léky (pamidronát, interferony, anabolické steroidy, lithium, mTORi) či drogami (heroin), malignity, hyperfiltrace v reziduálních nefronech (VVV urotraktu, stavy po nefrektomii, nízká porodní hmotnost) nebo v rámci adaptivních změn (hypertenze, hemodynamické příčiny, obezita), důsledek primárních glomerulopatií. Genetická forma FSGS, familiární či sporadická, je podmíněna mutacemi v genech kódujících proteiny, jejichž funkcí je udržovat strukturální a funkční stabilitu a homeostázu podocytů a glomerulární bazální membrány (2). Monogenní FSGS je podmíněna patogenními variantami ve spektru dominantních (AD) nebo recesivních genů (AR), které jsou odlišné pro různé geografické oblasti, etnicity i věkové skupiny. V současné době bylo identifikováno více než 50 genů asociovaných s FSGS. U FSGS s nástupem v dětství jsou častější mutace v AR genech, s nástupem v dospělosti pak v AD genech. Specifikem FSGS na podkladě mutací v AD genech je inkompletní penetrance s velkou variabilitou symptomů mezi jedinci nesoucími stejný genotyp, což ztěžuje diagnostiku. Nejčastěji mutovaný gen u FSGS v kojeneckém věku jen NPHS1 (nephrin), v dětském věku NPHS2 (podocin) a v dospělosti COL4A3/4/5. Genetická FSGS může být renálně limitovaná nebo se vyskytovat v rámci syndromů, mutace v některých genech ale mohou způsobovat jak izolovanou FSGS nefropatii, tak syndromické onemocnění. V rámci genetických syndromů může být FSGS asociována například s poruchami smyslových orgánů, mentální retardací, neurologickými či kostními aberacemi (Tab. 1). Většina genetických forem FSGS se manifestuje v dětském věku, ale předpokládá se, že v dospělosti je příčinou až v 10–14 % (3, 4).

Histopatologie

V závislosti na stupni pokročilosti je FSGS histologicky charakterizována fokálně segmentální glomerulosklerózou a fibrózou intersticia. Podocyty jsou již terminálně diferencované buňky, které nejsou schopny další proliferace, a proto je jejich schopnost kompenzatorní hypertro-

fie značně limitovaná. Po překročení kompenzatorních mechanismů dochází k odlučování podocytů od GBM, následnému obnažení GBM a tvorbě synechií, zvýšení intraglomerulárního kapilárního hydrostatického tlaku, kolapsu kapilárních klíčků a akumulaci extracelulární matrix tvořících typickou sklerotizaci kapilárního trsu. Typické je fokální, tedy nerovnoměrné, postižení glomerulů v kůře ledvin. Segmentální značí postižení jen části glomerulárního trsu. Nicméně v průběhu progresse onemocnění dochází k postupnému zániku celých glomerulů (4).

Dle kolumbijské klasifikace světelná mikroskopie (LM) rozlišuje varianty FSGS, bez ohledu na její etiologii, na variantu kolabující, celulární, perihilovou, tip lesion (periferní) a nespecifikovanou (NOS) (Tab. 2). Nález není patognomický pro jednotlivé varianty FSGS, proto nelze její etiologii stanovit pouze na základě LM (5). Imunofluorescence také není patognomická pro jednotlivé varianty FSGS, ale umožní vyloučit nespecifickou příčinu glomerulosklerózy, která vzniká v důsledku jiných imunitně mediovaných glomerulonefritid. Nápomocná v rozlišení primární a sekundární formy FSGS může být mikroskopie elektronová (EM) (6).

Klinický obraz

FSGS se manifestuje subnephrotickou či nephrotickou proteinurií, často až obrazem nephrotického syndromu. Prevalence nephrotického syndromu se pohybuje mezi 50–90 %, především u primární formy FSGS. Genetická FSGS s manifestací v dětském věku je charakterizovaná nephrotickým syndromem a rychlou progresí chronického onemocnění ledvin (CKD), v dospělém věku nephrotickou proteinurií a pomalu progredující CKD.

Diagnóza

Diagnóza se opírá o anamnézu (osobní a rodinnou), klinické a laboratorní parametry a histologické vyšetření. Histologický obraz koreluje s dobou trvání onemocnění. Iničiální fáze FSGS může mít v LM zcela normální nález a je detekovatelná pouze v EM. Naopak v pozdní fázi dominuje glomerulo-

Tab. 1. Výběr mutovaných genů asociovaných s FSGS s častějším výskytem v české populaci

Gen/protein	Dědičnost	Věk manifestace	Případná asociace se syndromem
NPHS1/nephrin	AR	Kongenitální, časně dětství	
NPHS2/podocin	AR	Časně dětství, adolescence i dospělost	
COL4A3/4/5/			
Kolagen IV- α 3/4/5	AR/AD/XL	Dětství i dospělost	Alportův syndrom – porucha sluchu, zraku
WT1/Wilmsův tumor	AD	Dětství, adolescence	Frasier syndrom – gonadoblastom, mužský pseudohermafroditismus
Denys-Drash syndrom – Wilmsův tumor, mužský pseudohermafroditismus			
ACTN4/ α -actinin-4	AD	Dospělost	
PLCE1/Phospholipase C ϵ 1	AR	Dětství	
INF2/Inverted formin 2	AD	Adolescence, dospělost	Charcot-Marie-Tooth syndrom – periferní neuropatie
PAX2/Paired box protein PAX2	AD	Adolescence, dospělost	Papilorenální syndrom – zrakové aberace
NUP93/Nucleoporin 93	AR	Dětství	
COQ2/Coenzym Q2,			
Polyprenyltransferáza	AR	Dětství	Encefalopatie
TRPC6/Transient receptor			
Potential cation channel 6	AD	Dospělost	
LMX1B/LIM homeobox TF1 β	AD	Dětství i dospělost	Nail-patella syndrom – aberace patel a nehtů
CD2AP/CD2-asoc. protein	AD	Dospělost	