

Pregledni članek / Review article

SMERNICE ZA OBRAVNAVO OTROK Z IDIOPATSKIM NEFROTSKIM SINDROMOM

GUIDELINES FOR THE EVALUATION OF CHILDREN WITH IDIOPATHIC NEPHROTIC SYNDROME

M. Kopač, T. Kersnik Levart

*Klinični oddelek za nefrologijo, Pediatrična klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana,
Ljubljana, Slovenija*

IZVLEČEK

V preglednem članku »Smernice za obravnavo otrok z idiopatskim nefrotskim sindromom« najprej predstavljamo osnovne pojme in opredelimo nefrotski sindrom. Sledi razdelitev nefrotskega sindroma pri otrocih, opis klinične slike, diagnosticiranje ter diferencialna diagnoza. Predstavljene so indikacije za ledvično biopsijo pri otrocih z nefrotskim sindromom ter zapleti, povezani z nefrotskim sindromom. Tu gre zlasti za preplet zapletov same bolezni in zapletov, povezanih z zdravljenjem. V nadaljevanju predstavimo načine zdravljenja nefrotskega sindroma, ki je simptomatsko in usmerjeno. Glede a usmerjenega zdravljenja nefrotskega sindroma pri otrocih v svetu še niso izoblikovali enotnih smernic. Zato je izjemno pomembno, da v enem centru uporabljamo le ene smernice, saj le na ta način lahko verodostojno primerjamo in vrednotimo rezultate zdravljenja. V članku opisujemo tudi najpomembnejše tuje sheme zdravljenja in predstavljamo priporočila za zdravljenje v slovenskem prostoru, vključno s priporočili za preprečevanje zapletov, povezanih z nefrotskim sindromom, ki so rezultat dognanj tujih centrov in tudi lastnih izkušenj. Vsebina članka je bila usklajena in potrjena na strokovnem kolegiju Kliničnega oddelka za nefrologijo Pediatrične klinike aprila 2011 in predstavlja trenutno doktrinarno stališče omenjenega kliničnega oddelka.

Ključne besede: otroci, nefrotski sindrom, proteinurija, kortikosteroidi, imunosupresivna zdravila.

ABSTRACT

In the review article »Guidelines for the evaluation of children with idiopathic nephrotic syndrome« the authors describe the basic terminology and define the nephrotic syndrome in children. Classification of the nephrotic syndrome in children is followed by a description of the clinical picture, diagnosis and differential diagnosis. Indications for renal biopsy in children with the nephrotic syndrome and complications of the nephrotic syndrome are presented. The authors emphasize that complications of the nephrotic syndrome itself and of the treatment are intertwined. Treatment of the nephrotic syndrome is both specific and symptomatic. Worldwide there are no generally accepted guidelines for the specific treatment of the nephrotic syndrome in children. Therefore, it is important that only one scheme is followed in each individual centre, as only in this

way can results of treatment be reliably compared. The most important international therapeutic schemes are described, and the proposed guidelines for treatment of the nephrotic syndrome and prevention of complications in Slovenia, which are the results of findings of foreign centres and our own experience, are presented. The contents of this article were coordinated and ratified by the professional board of the Department of Paediatric Nephrology in April 2011 and represent the current algorithm of this clinical department.

Key words: children, nephrotic syndrome, proteinuria, corticosteroids, immunosuppressive drugs.

OPREDELITEV OSNOVNIH POJMOV

Nefrotska proteinurija je proteinurija, ki znaša več kot 40 mg/m²/h (ocenjeno iz 24-urnega zbirka urina) ali več kot 250 mg beljakovin/mmol kreatinina oz. več kot 2 mg beljakovin/mg kreatinina (ocenjeno iz enkratnega vzorca urina) (1).

Normalna proteinurija je proteinurija, ki znaša manj kot 4 mg/m²/h (ocenjeno iz 24-urnega zbirka urina) ali manj kot 25 mg beljakovin/mmol kreatinina oz. manj kot 0,2 mg beljakovin/mg kreatinina (ocenjeno iz enkratnega vzorca urina) (1, 2).

Hipoalbuminemija je serumska koncentracija albuminov, manjša od 25 g/l (2, 3).

Hiperlipidemija pomeni povišano koncentracijo serumskih lipidov (2).

Remisija pomeni zmanjšanje proteinurije v normalno območje. Če analiziramo proteinurijo v enkratnem vzorcu urina, morajo biti za potrditev remisije beljakovine negativne vsaj tri dni zapored, medtem ko pri 24-urnem zbirku urina zadostuje že en izvid (2, 3).

Relaps pomeni ponovni pojav nefrotske proteinurije in hypoalbuminemije pri bolniku, ki je bil pred tem v remisiji (2, 3).

Na kortikosteroide odziven nefrotski sindrom je nefrotski sindrom (NS), pri katerem pride do remisije bolezni v pričakovanem obdobju po začetku zdravljenja s kortikosteroidi – najpogosteje v štirih tednih (3).

Na kortikosteroide neodziven ali rezistenten nefrotski sindrom je NS, pri katerem do remisije ne pride v pričakovanem obdobju, ki je najpogosteje opredeljeno kot štirje tedni (3).

Od kortikosteroidov odvisen nefrotski sindrom je NS, pri katerem pride do relapsa med potekom zdravljenja s kortikosteroidi ali v dveh tednih po njegovi ukinitvi (3).

Nefrotski sindrom s pogostimi relapsi je NS, pri katerem beležimo dva relapsa v šestih mesecih od začetnega zdravljenja ali vsaj štiri relapse v katerem koli 12-mesečnem obdobju (3).

OPREDELITEV NEFROTSKEGA SINDROMA

NS je pogosta klinična predstavitev bolezni ledvic pri otrocih in je posledica zvečane prepustnosti glomerulne filtracijske membrane. Pojavi se pri 2–3/100.000 otrok letno (2). Klinično sliko bolezni opredeljujejo nefrotska proteinurija, hypoalbuminemija, oteklina in hiperlipidemija. Zadnji dve značilnosti nista vedno prisotni pri vseh bolnikih, zato pri diagnosticiranju NS uporabljamo le prvi dve (4).

RAZDELITEV NEFROTSKEGA SINDROMA

Nefrotski sindrom je lahko *primarni (idiopatski)* ali *sekundarni*. Pri otrocih prevladuje primarni NS (90 %), za katerega je značilna odsotnost kliničnih ali laboratorijskih znakov sistemske bolezni. Redkejši je sekundarni NS (10 %), ki

je posledica ene od sistemskih bolezni, v sklopu katere so prizadete tudi ledvice (2). Za natančno opredelitev vrste bolezni glomerulov opravimo pregled biopsijskega vzorca ledvičnega tkiva (svetlobnomikroskopski, imunofluorescenčni in elektronskomikroskopski). Pri otrocih s primarnim NS je najpogostejši nefrotski sindrom z minimalnimi spremembami (NSMS), ki ga potrdimo pri 85 % otrok (5). Poleg NSMS lahko ugotovimo še žariščno segmentno glomerulosklerozo (FSGS) in difuzno mezangijsko proliferacijo. Druge patohistološke oblike primarnega NS, kot npr. membranska nefropatija, so pri otrocih zelo redke.

Z razvojem molekularnogenetskega diagnosticiranja ugotavljamo tudi vse več genetskih vzrokov primarnega NS, ki so pogosti zlasti v prvem letu starosti. Približno 66 % primerov NS v prvem letu starosti in kar 85 % primerov NS v prvih treh mesecih starosti je posledica mutacij na enem od štirih odgovornih genov (NPHS1, NPHS2, WT1 in LAMB2) (6).

Poleg delitve NS na primarni NS in sekundarni NS je s kliničnega vidika in napovedi izida bolezni zelo pomembna tudi delitev NS glede na odzivnost na kortikosteroidno zdravljenje. Tako poznamo na kortikosteroide odzivno obliko NS in na kortikosteroide neodzivno obliko NS. Dober odgovor na zdravljenje s kortikosteroidi je namreč prognozično ugoden znak, saj pri teh bolnikih le redko pride do slabšanja ledvične funkcije in ledvične odpovedi (7).

KLINIČNA SLIKA IN LABORATORIJSKI IZVIDI PRI PRIMARNEM (IDIOPATSKEM) NEFROTSKEM SINDROMU

Primarni (idiopatski) NS se najpogosteje pojavlja pri otrocih, mlajših od 6 let (5, 8). Ključni najdbi sta nefrotska proteinurija in hipoalbuminemija, ki povzročata otekline. Slednje so najpogosteje prvi

klinični znak NS pri otrocih. Pojavijo se običajno po predhodnem sprožilnem dejavniku, kot je akutna okužba zgornjih dihal ali pik žuželke. Otekline se pojavijo postopoma in so odvisne od težnosti; vidimo ji šele takrat, ko telo zadrži količino tekočine, ki ustreza 3– 5 % telesne teže. Kljub povečanemu zunajceličnemu volumnu je žilni prostor pri otrocih z NS relativno prazen, zato lahko nastopijo s tem povezani klinični in laboratorijski znaki zmanjšanega učinkovitega cirkulatornega volumna, kot so tahikardija, periferna vazokonstrikcija, oligurija, zmanjšana hitrost glomerularne filtracije, zvišana plazemska aktivnost renina in koncentracija aldosterona ter noradrenalina (9). Dodaten odteg tekočine iz znotrajžilnega prostora, ki ga lahko povzročijo diuretiki, sepsa in driska, lahko vodi v hipotenzijo in šok (10). Otroci z NS imajo hiperlipidemijo in pospešeno sedimentacijo eritrocitov. Poleg opisanega so možne tudi druge manifestacije NS: popkorna ali dimeljska kila, bolečine v trebuhu, ki se pojavijo zaradi hitrega nabiranja tekočine ali peritonitisa, težko dihanje zaradi plevralnega izliva, ascitesa ter pljučnice ali pljučne embolije ob hiperkoagulabilnem stanju, ki je značilno za NS. Otroci z NS imajo pogosto tudi glavobol, so nemirni, razdražljivi in slabotni. Arterijska hipertenzija ni pogost znak primarnega NS, pogosteje pa se pojavlja pri bolnikih z NS, ki je posledica glomeruloskleroze ali enega od proliferativnih glomerulonefritisov (5). Podobno velja za makrohaturijo, ki praviloma ni znak primarnega NS, medtem ko mikrohematurijo zasledimo pri 20 % otrok s primarnim NS (5).

DIAGNOSTICIRANJE NEFROTSKEGA SINDROMA

Pri diagnosticiranju NS si pomagamo z natančno anamnezo, kliničnim pregledom in laboratorijskimi preiskavami. Kljub temu, da so otekline najpogostejši prvi klinični znak NS, diagnozo NS potrdimo s prisotnostjo nefrotske proteinurije in hipoalbuminemije (4).

INDIKACIJE ZA LEDVIČNO BIOPSIJO

Za ledvično biopsijo se pri otrocih z NS odločimo takrat, ko otrokova starost ali klinični in laboratorijski znaki kažejo na bolezen ledvic, ki ni glomerulopatija z minimalnimi spremembami. Ledvično biopsijo opravimo:

- pri otrocih z NS, ki so mlajši od enega leta ali starejši od 10 let;
- pri otrocih z NS in arterijsko hipertenzijo in/ali hematurijo in/ali zmanjšanim delovanjem ledvic in/ali zunajledvičnimi znaki ter laboratorijskimi izvidi, ki kažejo na sistemsko bolezen ali vaskulitis;
- pri otrocih z NS, ki je odporen na zdravljenje s steroidi;
- pri otrocih s steroidno odvisnim NS;
- pri otrocih z NS in pogostimi relapsi.

DIFERENCIALNA DIAGNOZA NEFROTSKEGA SINDROMA

V diferencialni diagnozi NS pomislimo zlasti na tista klinična stanja drugih organskih sistemov, pri katerih se lahko pojavljajo otekline (npr. pri alergijski reakciji, srčnem popuščanju, jetrni odpovedi, eneropatiji z izgubo proteinov ter beljakovinski podhranjenosti).

ZAPLETI NEFROTSKEGA SINDROMA

Zapleti NS so posledica same bolezni in/ali zdravljenja bolezni. V nadaljevanju opisujemo zaplete bolezni, zaplete zdravljenja pa navajamo v poglavju o zdravljenju NS.

Okužbe

Otroci z NS so dovzetnejši za okužbe zaradi številnih dejavnikov same bolezni (motena opsonizacija, spremenjeno delovanje limfocitov T, znižana serumska koncentracija imunoglobulinov, otekline,

ascites) in tudi zaradi imunosupresivnega zdravljenja (1). Nevarne so zlasti okužbe z enkapsuliranimi bakterijami (zlasti s pnevmokoki), ki lahko povzročijo celulitis, pljučnico, empiem in spontani peritonitis. Tudi okužba z virusom varicellazoster (VZV) je za otroke z NS zelo nevarna, še zlasti če otrok zboli v času zdravljenja s kortikosteroidi (11).

Trombembolični dogodki

Otroci z NS, zlasti tisti z NS, odpornim na zdravljenje s kortikosteroidi, so nagnjeni k trombemboličnim dogodkom. Razlogov je več, med njimi nedvomno povečana tvorba faktorjev strjevanja krvi, izguba antikoagulacijskih faktorjev z urinom, hiperviskoznost plazme zaradi zmanjšane znotrajžilnega volumna ter mirovanje in okužba (11).

Ledvična odpoved

Ob pričetku bolezni imajo lahko otroci z NS ledvično odpoved, ki je posledica znotrajžilne hipovolemije ter osnovne glomerularne bolezni (11).

Anasarka

Anasarka so generalizirane in masivne otekline in so lahko povezane z naslednjimi zapleti: nezmožnost hoje zaradi izrazite otekline skrotuma ali vulve, dihalne težave zaradi plevralnih izlivov in/ali masivnega ascitesa, ki lahko ohromi premikanje prepone, razpad tkiva in celulitis (11).

Hipovolemija

Otroci z NS imajo lahko znake zmanjšane učinkovitne cirkulatornega volumna, kot so tahikardija, periferna vazokonstrikcija, oligurija, zmanjšana hitrost glomerularne filtracije ter povišana koncentracija plazemskega renina, aldosterona in noradrenalina. Pri takih otrocih lahko dodatni dejavniki,

kot so zdravljenje z diuretiki, sepsa ali driska, povzročijo hipotenzijo in šok (11).

ZDRAVLJENJE NEFROTSKEGA SINDROMA

Zdravljenje NS je simptomatsko in usmerjeno.

Simptomatsko zdravljenje

Simptomatsko zdravljenje NS je zdravljenje simptomov bolezni in obsega prehrano z manj soli, maščob in normalno vsebnostjo beljakovin ter primeren vnos tekočin, ki je odvisen od trenutne tekočinske bilance. Za vzpodbujanje diureze je včasih potrebna infuzija 20-odstotne raztopine humanih albuminov z dodatkom diuretika ali brez njega. Zlasti pri dlje časa trajajočem NS, ki se običajno ne odziva na zdravljenje s steroidi, je zelo pomembno tudi zdravljenje z inhibitorji ACE, blokatorji ARB in s statini, pomembno pa je tudi stalno nadziranje krvnega tlaka, ki naj bo optimalno pod 90. Percentilom za starost in višino, ter spremljanje telesne teže. Plazmaferezo uporabimo npr. pri ponovitvi NS na presajeni ledvici zaradi FSGS. Izmed podpornih zdravil je pomemben tudi vitamin E, ki se je v manjši študiji izkazal za uspešno dodatno –antioksidantno zdravilo pri FSGS, ne pa tudi pri drugih glomerulopatijah. To potrjuje pomen kisikovih prostih radikalov v patogenezi te bolezni (12).

Usmerjeno zdravljenje

Usmerjeno zdravljenje NS je zdravljenje, s katerim želimo doseči remisijo bolezni. Izkustveno zdravljenje s kortikosteroidi je temeljno zdravljenje NS pri otrocih, pri katerih klinična slika in laboratorijski izvidi z veliko verjetnostjo kažejo na primarni (idiopatski) NS. Zdravljenje s kortikosteroidi lahko poteka po več shemah, ki jih prikazujemo v nadaljevanju. Praviloma je zdravljenje ob prvem pojavu NS daljše kot ob relapsih bolezni.

Če dosežemo remisijo v pričakovanem obdobju, gre za kortikosteroidno odzivno obliko NS. Če do kortikosteroidne odvisnosti ne pride ali ob pogostih relapsih bolezni, ledvična biopsija ni potrebna in dolgoročno pri takem otroku zadostuje le občasno kortikosteroidno zdravljenje ob relapsih bolezni. V primeru kortikosteroidne odvisnosti ali pogostih relapsov moramo bolezen histološko opredeliti in uvesti dodatno imunosupresivno zdravljenje, s katerim želimo utrditi remisijo. Če remisije ne dosežemo v pričakovanem času, gre za kortikosteroidno neodzivno ali rezistentno obliko NS, ki zahteva histološko opredelitev bolezni ter dodatno imunosupresivno zdravljenje (natančno opisano v nadaljevanju), ki ga predpišemo, da bi dosegli remisijo bolezni. Dodatno imunosupresivno zdravljenje pa je nesmiselno pri kortikosteroidno rezistentni obliki NS, pri kateri z molekularnogenetskim testiranjem dokažemo mutacijo na enem od odgovornih genov. Znano je, da se tovrstna oblika NS ne odziva na nobeno izmed oblik zdravljenja. V tem primeru otroka zdravimo le simptomatsko.

Značilnosti najpogosteje uporabljenih zdravil za zdravljenje nefrotskega sindroma

Kortikosteroidi so temeljno zdravilo pri otrocih z NS. Imajo številne stranske učinke, ki so lahko sicer blagi, vendar zelo moteči za bolnika (npr. kušingoidni videz) ali pa so resni in celo ogrožajo življenje (npr. huda sistemska okužba). Najpogostejša stranska učinka kortikosteroidnega zdravljenja sta stanjšanje in rdečica kože. Na koži se lahko pojavijo še steroidne akne, plešavost ali povečana poraščenost in strije. Kušingoidni izgled (trunkalna prerazporeditev maščobnega tkiva, lunasta oblika obraz) ter povečanje telesne teže sta za bolnika najbolj moteča stranska učinka in sta močno odvisna od odmerka zdravila in trajanja zdravljenja. Na očeh se lahko pojavijo motnjave leče (katarakta), povišani intraokularni tlak (glavkom), redkeje eksoftalmus, otekline vek in centralna serozna horioretinopatija. Pri zdravljenju s kortikosteroidi so možni tudi resni srčno-žilni zapleti. Pojavita se lahko ishemična

bolezen srca in srčno popuščanje, saj ob jemanju kortikosteroidov poteka pospešena ateroskleroza. Slednja je pospešena tudi zaradi hiperlipidemije, ki je posledica jemanja teh zdravil in tudi osnovne bolezni. Poznani so tudi številni stranski učinki na prebavilih, kot so vnetje želodčne sluznice, razjeda želodca, krvavitev iz prebavil in steatoza jeter. Ob zdravljenju s kortikosteroidi se lahko pojavijo tudi zadrževanje tekočin v telesu, arterijska hipertenzija, hipokaliemija in metabolna alkalozna, možne so motnje menstrualnega cikla, jemanje kortikosteroidov med nosečnostjo pa poveča tveganje za rezcep neba pri plodu. Med resnejšimi stranskimi učinki so tudi učinki kortikosteroidov na kostno-mišični sistem (osteoporoza, osteonekroza, motena rast, mišična šibkost, miopatija), osrednje živčevje (slabo počutje, evforija, motnje spomina, slabše kognitivne sposobnosti, psihotično vedenje v smislu hipomanije in depresije, psevdotumor cerebri) ter supresija hipotalamično-hipofizno-adrenalne osi. Kortikosteroidi lahko povzročijo hiperglikemijo ali iztirjenje že obstoječe sladkorne bolezni. Zaradi zmanjšane tvorbe proznetnih citokinov in vpliva na fagocitno funkcijo so bolniki, ki se zdravijo s kortikosteroidi, bolj dovzetni za okužbe, kljub temu, da v krvni sliki opazamo levkocitozo, ki je posledica nevtrofilije (2, 7).

Pri bolnikih s pomembnimi stranskimi učinki zdravljenja s kortikosteroidi vzdrževanje remisije uporabimo druga zdravila, ki jih navajamo v nadaljevanju. Nekatera izmed teh zdravil uporabimo tudi pri bolnikih z NS, odpornim na zdravljenje s steroidi.

Ciklofosfamid je alkilizirajoči agens. V primerjavi s kortikosteroidi povzroči dolgotrajnejšo remisijo pri bolnikih s pogostimi relapsi in steroidno odvisnostjo (14). Ima več stranskih učinkov (levkopenija, hemoragični cistitis, reverzibilna alopecija, neplodnost, levkemija, limfom, prehodnocelični karcinom sečnika), med katerimi so nekateri resni, vendar redki, če ne presežemo priporočenega kumulativnega odmerka (7).

Levamisol je antihelmintik z imunostimulativnim

učinkom. Učinkovit je za vzdrževanje remisije pri steroidni odvisnosti, vendar žal po ukinitvi zdravljenja pri večini bolnikov pride do relapsa NS (15). Od resnih stranskih učinkov lahko povzroča nevtropenijo.

Ciklosporin A in takrolimus sta kalcijnevrinska inhibitorja. Ciklosporin A zavira tvorbo citokina interleukin-a (IL-2) v T celicah pomagalkah (»T-helper«). Povzroča tudi vazokonstrikcijo ledvičnih arteriol in spremembo prepustnosti glomerulne bazalne membrane (16). Učinkovit je zlasti pri steroidno rezistentnem NS zaradi FSGS. Žal je v enem letu po njegovi ukinitvi pri vseh bolnikih prišlo do relapsa (17). Povzroča lahko okvaro ledvic in jeter, arterijsko hipertenzijo, tresenje, hiperplazijo dlesni, povečano poraščenost in limfom. Takrolimus je v osnovi makrolidni antibiotik, ki zavira CD4 celice pomagalk in je močnejši zaviralec izločanja citokinov kot ciklosporin A. Tudi to zdravilo je učinkovito zlasti pri steroidno rezistentnem NS, vendar je tudi po njegovi ukinitvi pri večini bolnikov prišlo do relapsa NS (18). Takrolimus ima podobne stranske učinke kot ciklosporin A, vendar je estetskih stranskih učinkov, kot je npr. povečana poraščenost, pri prejemanju takrolimusa manj. Povzroča lahko tudi sladkorno bolezen in preobčutljivost na sončno svetlobo.

Mikofenolat-mofetil je zaviralec sinteze purinov in posledično tvorbe B in T limfocitov. Je že uveljavljeno imunosupresivno zdravilo v shemah pri presaditvi ledvic in nekaterih drugih organov. V zadnjem času je vse več poročil o uspešni in varni uporabi pri NS, zlasti pri vzdrževanju remisije pri steroidni odvisnosti in pogostih relapsih (18, 19). Med pomembnejšimi stranskimi učinki so zavora kostnega mozga, prebavne težave in fibroza pljuč.

Rituksimab je anti-CD 20 monoklonsko protitelo, ki zavira proliferacijo B limfocitov in pomembno zmanjša njihovo število v krvi. Opisanih je bilo več primerov uspešne in varne uporabe zdravila pri bolnikih s steroidno rezistentnim NS in steroidno odvisnim NS (20, 21).

TUJE SCHEME ZDRAVLJENJA NEFROTSKEGA SINDROMA

Potrebno je pripomniti, da tuje sheme v veliki meri kot kortikosteroid uporabljajo prednizon, medtem ko pri nas uporabljamo metil-prednizon. Glukokortikoidni učinek 15–20 mg metil-prednizona je enakovreden učinku 100 mg kortizola in je nekoliko močnejši od prednizona, pri katerem je za enak učinek potrebnih 20 mg. Za razliko od prednizona, pa metil-prednizon nima mineralokortikoidnega učinka in ne potrebuje presnovne aktivacije v jetrih (13).

Tuje sheme zdravljenja s kortikosteroidi ob prvem pojavu nefrotskega sindroma

V svetu ni enotnih smernic zdravljenja s kortikosteroidi ob prvem pojavu NS. V nadaljevanju predstavimo najpomembnejše:

1. Shema »International Study of Kidney Disease in Children« (22):

- prednizon 60 mg/m²/dan (največ 80 mg/dan) 4 tedne, nato
- prednizon 40 mg/m²/ vsak drugi dan 4 tedne, nato
- postopno nižanje do ukinitve

2. Shema nemške delovne skupine za pediatrično nefrologijo (23):

- prednizon 60 mg/m²/dan (največ 80 mg/dan) 6 tednov, nato
- prednizon 40 mg/m²/ vsak drugi dan 6 tednov, nato
- postopno nižanje do ukinitve

V primerjavi s prvo shemo (22) se je število relapsov pri uporabi druge sheme v 12 mesecih zmanjšalo iz 61 na 36 % (23).

3. Shema skupine ameriških pediatričnih nefrologov (3):

- prednizon 2 mg/kg/dan 6 tednov, nato
- prednizon 1,5 mg/kg/ vsak drugi dan 6 tednov

- izpeljava (postopno nižanje odmerka do ukinitve) kortikosteroida ni potrebna

4. Shema Niadeuta s sodelavci, kjer je skupno trajanje začetnega zdravljenja dolgo približno 4,5 mesecev (7):

- prednizon 60 mg/m²/dan (največ 60 mg/dan) do remisije, nato
- prednizon 60 mg/m²/dan še 30 dni, nato
- prednizon 60 mg/m²/ vsak drugi dan 2 meseca, nato
- izpeljava z nižanjem odmerka po 15 mg/m² vsake 2 tedna

Tuje sheme zdravljenja relapsov in težjih potekov steroidno odzivnega nefrotskega sindroma

Tudi pri zdravljenju relapsov in težjih potekov steroidno odzivnega NS (pogosti relapsi, steroidna odvisnost) v svetu ni enotnih smernic. V nadaljevanju predstavimo najpomembnejše.

1. Shema skupine ameriških pediatričnih nefrologov (3):

1.A. Zdravljenje relapsa NS:

- prednizon 2 mg/kg/dan do remisije, nato
- prednizon 1,5 mg/kg/ dva dni 4 tedne
- izpeljava prednizona ni potrebna

1.B. Zdravljenje NS s pogostimi relapsi (navedeno v prednostnem vrstnem redu):

- prednizon 2 mg/kg/dan do remisije, nato
- prednizon 1,5 mg/kg/ dva dni 4 tedne, nato
- izpeljava prednizona v 2 mesecih

ali

- prednizon 2 mg/kg/dan do remisije, nato
- ciklofosamid 12 tednov in hkrati izpeljava prednizona

ali

- prednizon 2 mg/kg/dan do remisije, nato
- mikofenolat-mofetil 1 – 2 leti in hkrati izpeljava prednizona

ali

- prednizon 2 mg/kg/dan do remisije, nato
- ciklosporin A 2–5 let in hkrati izpeljava prednizona

1.C. Zdravljenje steroidno odvisnega NS (navedeno v prednostnem vrstnem redu):

- prednizon 2 mg/kg/dan do remisije, nato
- prednizon 1,5 mg/kg/ 2 dni 4 tedne, nato
- izpeljava prednizona v 2 mesecih

ali

- prednizon 2 mg/kg/dan do remisije, nato
- ciklosporin ali takrolimus 2–5 let in hkrati izpeljava prednizona

ali

- prednizon 2 mg/kg/dan do remisije, nato
- mikofenolat-mofetil 1–2 leti in hkrati izpeljava prednizona

ali

- prednizon 2 mg/kg/dan do remisije, nato
- ciklofosfamid 12 tednov in hkrati izpeljava prednizona

2. *Shema skupine Niaudeta in sodelavcev (7, 24):*

2.A. Zdravljenje relapsa NS:

- prednizon 60 mg/m²/dan (največ 60 mg/dan) do remisije + 4–5 dni, nato
- prednizon 60 mg/m²/2 dni, nato
- izpeljava do odmerka 15–20 mg/m²/ 2 dni (točen odmerek je odvisen od t.i. steroidnega praga, pri katerem je prišlo do relapsa)

2.B. Zdravljenje NS s pogostimi relapsi:

- prednizon 40 – 60 mg/m²/dan (največ 60 mg/dan) do remisije + 4–5 dni, nato
- prednizon 60 mg/m²/2 dni, nato
- izpeljava do odmerka 15–20 mg/m²/ 2 dni 12 – 18 mesecev (točen odmerek je odvisen od t.i. steroidnega praga, pri katerem je prišlo do relapsa)
- ali (ob prisotnosti izrazitejših stranskih učinkih kortikosteroidov):
- prednizon 40–60 mg/m²/dan (največ 60 mg/dan) do remisije, nato
- ciklofosfamid p.o. 12 tednov in hkrati izpeljava prednizona

2.C. Zdravljenje steroidno odvisnega NS:

Enako kot 2.B.

Tuja priporočila za zdravljenje steroidno rezistentnega nefrotskega sindroma

Steroidno rezistentni NS pomeni NS kjer ne beležimo remisije v pričakovanem času kortikosteroidne terapije. V teh primerih je potrebna histološka opredelitev bolezni ter genetsko presejanje na morebitne genetske oblike NS, saj lahko na odločitev o zdravljenju vpliva tako patohistološka oblika ledvične bolezni kot morebitno odkritje genetske bolezni. Zavedati se moramo, da je pri malem deležu otrok s steroidno rezistentnim NS, le-ta posledica mutacij na enem od odgovornih genov (NPHS1, NPHS2, WT1 in LAMB2,...), ki kodirajo zapise za nekatere beljakovine (podocin, nefrin, integrin,...), ki so strukturni ali funkcionalni sestavni deli podocitov (6). V teh primerih je imunosupresivno zdravljenje neučinkovito (7), medtem ko je učinkovito pri 2/3 bolnikov s steroidno rezistentnim NS, ki je negenetske narave. Za zdravljenje te oblike NS ni enotnih priporočil, v nadaljevanju navajamo nekatera.

Alkalizirajoči agensi, kot je ciklofosfamid, so bili neuspešni (25), medtem ko se je ciklosporin v številnih raziskava izkazal kot uspešen za zdravljenje steroidno rezistentnega NS pri otrocih (26, 27). Podobno velja za takrolimus, čeprav zanj še ni bilo izpeljanih toliko raziskav kot za ciklosporin (28). Pri bolnikih, zdravljenih s takrolimusom, je bilo celo manj relapsov po njegovi ukinitvi, manj kozmetičnih stranskih učinkov in nižja raven serumskega holesterola v primerjavi s ciklosporinom.

Podatki o uporabi mikofenolat-mofetila pri otrocih s steroidno rezistentnim NS so skopi (7, 24). Trenutno je v teku prospektivna raziskava, ki primerja izid zdravljenja s ciklosporinom v primerjavi z mikofenolat mofetilom in bo morda končno pojasnila njegovo mesto pri zdravljenju otrok s steroidno rezistentnim NS.

Rituksimab je anti-CD 20 monoklonsko protitelo, ki zavira proliferacijo B limfocitov in pomembno zmanjša njihovo število v krvi. Opisanih je bilo več primerov uspešne in varne uporabe zdravila pri bolnikih s steroidno rezistentnim NS (20, 21).

Galaktoza po mehanizmu delovanja ne spada med imunosupresivna zdravila. Galaktoza naj bi bila sposobna vezati in tudi odstraniti iz krvnega obtoka permeabilnostni faktor, ki je pogosto vključen v patogenezo proteinurije pri FSGS (29). Opisan je primer uspešne uporabe galaktoze pri odraslem bolniku s steroidno rezistentnim NS, ki je bil neodziven tudi na druga imunosupresivna zdravila (30). Z galaktozo smo tudi pri dveh naših otrocih s steroidno rezistentnim NS, pri katerih z zdravljenjem z drugimi imunosupresivi nismo dosegli bistvenega izboljšanja, dosegli delno remisijo bolezni (31).

Mendoza protokol pomeni posebno obliko zdravljenja s pulzi metil-prednizolona, ki si sledijo v določenih časovnih presledkih in sicer:

- enkrat na dva dni 2 tedna, nato
- enkrat tedensko 8 tednov, nato
- enkrat na dva tedna 8 tednov, nato
- enkrat mesečno 9 mesecev in nato
- enkrat na dva meseca 6 mesecev.

Bolnik ob tem prejema prednizon v odmerku 2 mg/kg/ 2 dni in dodatno še ciklofosfamid p.o., če po 2 tednih pulznega zdravljenja ni odgovora (32).

Pri bolnikih s steroidno rezistentnim NS je zelo pomembno tudi simptomatsko zdravljenje.

NAŠE SHEME ZDRAVLJENJA NEFROTSKEGA SINDROMA

Na Kliničnem oddelku za nefrologijo smo oblikovali smernice za zdravljenja NS, ki so odsev naših kliničnih izkušenj ter izkušenj tujih centrov in predstavljajo trenutno doktrinarno stališče Kliničnega oddelka za nefrologijo Pediatrične klinike v Ljubljani. Predvsem za zdravljenje prvega pojava NS je jasno, da je število relapsov v 12 mesecih pomembno manjše, če prvi pojav NS zdravimo dlje,

zato so naše smernice nekoliko modificirane smernice nemške skupine za pediatrično nefrologijo ter smernic Niadeuta s sodelavci (7, 22, 23).

1. Naša shema zdravljenja prvega pojava nefrotskega sindroma

1. A. Remisija najkasneje v 4 tednih

- metil-prednizolon 1 mg/kg/dan 6 tednov, nato
- metil-prednizolon 1 mg/kg/2 dni 6 tednov, nato
- postopna ukinitve v 2 mesecih

1. B. Remisije ni v 4 tednih

- metil-prednizolon 1 mg/kg/dan 4 tedne, nato
- metil-prednizolon 1,5 mg/kg/dan 2 tedna ali
- pulz metil-prednizolona 10 mg/kg/dan 3 dni zapored, nato
- postopna izpeljava metil-prednizolona – 6 tednov 1mg/kg/2 dni, postopna ukinitve v 2 mesecih (če remisija)

in

- ledvična biopsija (če ni remisije = steroidno rezistentni NS)

2. Naša shema zdravljenja relapsov in težjih potekov steroidno odzivnega nefrotskega sindroma

2. A. Zdravljenje relapsa NS

- metil-prednizolon 1 mg/kg/dan do remisije, nato
- metil-prednizolon 1 mg/kg/2 dni 2 tedna, nato
- postopna ukinitve v 2 mesecih

2. B. Zdravljenje NS s pogostimi relapsi (navedeno v prednostnem vrstnem redu)

- metil-prednizolon 1 mg/kg/dan do remisije, nato
- mikofenolat mofetil 1 do 2 leti, hkrati postopna ukinitve metil-prednizolona v 2 mesecih ali
- metil-prednizolon 1 mg/kg/dan do remisije, nato
- ciklofosfamid 12 tednov, hkrati postopna ukinitve metil-prednizolona v 2 mesecih

ali

- metil-prednizolon 1 mg/kg/dan do remisije, nato
- takrolimus ali ciklosporin A 2 do 5 let, hkrati postopna ukinitiv metil-prednizolona v 2 mesecih

2.C. Zdravljenje steroidno odvisnega NS (navedeno v prednostnem vrstnem redu, izbira mikofenolat mofetila ali levamizola je enakovredna)

- metil-prednizolon 1 mg/kg/dan do remisije, nato
- mikofenolat mofetil 1 do 2 leti, hkrati postopna ukinitiv metil-prednizolona v 2 mesecih

ali

- metil-prednizolon 1 mg/kg/dan do remisije, nato
- levamizol 6–12 mesecev (če učinek, lahko 2–3 leta), hkrati postopna ukinitiv metil-prednizolona v 2 mesecih

ali

- metil-prednizolon 1 mg/kg/dan do remisije, nato
- takrolimus ali ciklosporin A 2 do 5 let, hkrati postopna ukinitiv metil-prednizolona v 2 mesecih

ali

- metil-prednizolon 1 mg/kg/dan do remisije, nato
- ciklofosfamid 12 tednov, hkrati postopna ukinitiv metil-prednizolona v 2 mesecih

3. Naša shema zdravljenja steroidno rezistentnega NS, ki ni genetskega vzroka

- terapevtski poskus s takrolimusom 4 mesece in hkratna izpeljava kortikosteroidov
- nadaljevanje terapije s takrolimusom vsaj 2 leti (če dober odgovor)

ali

- ukinitiv takrolimusa (če ni odgovora) in poskus z drugim zdravljenjem :
 - galaktoza p.o. 1 mesec (če dober odgovor, nadaljevanje vsaj 6 mesecev)

ali

- Rituximab 1 odmerek

ali

- Mendoza protokol

NAŠA PRIPOROČILA ZA PREPREČEVANJE ZAPLETOV NEFROTSKEGA SINDROMA

Preprečevanje iatrogenih zapletov nefrotskega sindroma

Za zaščito želodčne sluznice ob prejetju kortikosteroidov dajemo hkrati tudi blokator protonske črpalke.

Za preprečitev zmanjšanja kostne gostote naj otrok dobi preparat kalcija (ki naj ga ne jemlje skupaj s hrano) in aktivno obliko vitamina D – kalcitriol. Vpliv kortikosteroidov na kostno gostoto ocenimo z densitometrijo. Priporočamo, da densitometrijo opravimo čimprej po postavitvi diagnoze zaradi ocene izhodiščnega stanja. Preiskavo ponovimo po zaključku prejemanja kortikosteroidov in tako ocenimo potrebo po nadaljnjem zdravljenju s kalcijem in kalcitriolom ali bifosfonati. Densitometrijo opravimo vedno tudi v primeru zapletov (bolečine, zlomi,...).

Po enem mesecu vsakodnevnega zdravljenja s kortikosteroidi otroka napotimo na oftalmološki pregled zaradi ocene prisotnosti ter zdravljenja morebitnih stranskih učinkov na oči (katarakta, glavkom). Nadaljni oftalmološki pregledi so odvisni od najdbe na prvem pregledu in trajanja kortikosteroidne terapije. Zdi se smiselno, da oftalmološki pregled ponovimo tudi po koncu kortikosteroidnega zdravljenja.

Preprečevanje zapletov nefrotskega sindroma

Okužbe

Otroke z NS ogrožajo pnevmokokne okužbe, ki jih preprečujemo s cepljenjem s 23-valentnim polisaharidnim pnevmokoknim cepivom. Tudi okužba z virusom varicela – zoster (VZV) je za otroke z NS zelo nevarna, še zlasti če otrok zboli v času zdravljenja s kortikosteroidi. Zato tudi proti VZV priporočamo cepljenje. Otrok z NS, ki je na imu-

nosupresivnem zdravljenju, ki še ni prebolel noric ali ni bil cepljen proti VZV, naj po stiku z bolnikom z okužbo z VZV najkasneje po 72 urah prejme hiperimune gamaglobuline (Varitec®). V kolikor se bolezen pri takem otroku vseeno razvije, naj bo zdravljen z aciklovirjem. Pri otrocih z NS priporočamo tudi vsakoletno cepljenje proti gripi in cepljenje proti drugim nalezljivim boleznim skladno s cepilnim programom. Otrok naj bo cepljen, ko je v remisiji bolezni. Z živimi cepivi naj se cepi šele ko vsaj en mesec ne prejema vsakodnevnega imunosupresivnega zdravljenja oziroma vsaj tri mesece po prenehanju zdravljenja z alkilizirajočimi agensi (ciklofosfamid) (1, 3).

Trombembolični dogodki

Rutinsko ne uporabljamo zdravil, ki bi preprečevali trombembolične dogodke, saj za njihovo uporabo ni trdnih dokazov. Uporabljamo jih le v izbranih primerih, zlasti kadar ima otrok dodatne dejavnike tveganja (npr. obremenilna družinska anamneza, osebna anamneza predhodnih tromboz,...). V kolikor klinično stanje otroka z NS dopušča, priporočimo zmerno telesno aktivnost (3).

ZAKLJUČEK

Nefrotski sindrom (NS) je pogosta klinična predstavitev bolezni ledvic pri otrocih, ki jo označujejo nefrotska proteinurija, hipoalbuminemija, otekline in hiperlipidemija. Pri otrocih prevladuje primarni (idiopatski) NS, redkejši je sekundarni NS. S klinične plati in prognoze bolezni je zelo pomembna tudi delitev NS na prognostično ugoden steroidno odziven NS in na prognostično neugoden ali manj ugoden steroidno neodziven/rezistenten NS, ki lahko vodi tudi v odpoved ledvic. Izkustveno zdravljenje s kortikosteroidi je temeljno zdravljenje NS pri otrocih, kjer klinična slika in laboratorijski izvidi z veliko verjetnostjo govorijo za idiopatski NS. Če dosežemo remisijo v pričakovanem času, gre za steroidno odziven NS, v nasprotnem primeru pa za steroidno neodziven/rezistenten NS, ki zahteva histološko opredelitev bolezni ter dodatno

imunosupresivno zdravljenje. Slednje pa je nesmiselno pri kortikosteroidno rezistentnem NS, kjer z molekularno genetskim testiranjem dokažemo mutacijo na enem od odgovornih genov. Znano je, da te vrste NS ni odziven na nobeno zdravljenje. V svetu ni enotnih smernic zdravljenja NS, pomembno pa je, da se v enem centru uporabljajo le ene, saj je le tako mogoča verodostojna primerjava in vrednotenje rezultatov zdravljenja. Tako smo tudi na našem Kliničnem oddelku oblikovali smernice za zdravljenja NS, ki so odsev naših kliničnih izkušenj ter izkušenj tujih centrov in predstavljajo trenutno doktrinarno stališče Kliničnega oddelka za nefrologijo Pediatrične klinike v Ljubljani.

LITERATURA

1. Eddy AA, Symons JM. Nephrotic syndrome in childhood. *Lancet* 2003; 362: 629-39.
2. Vogt BA, Avner ED. Conditions particularly associated with proteinuria. Nephrotic syndrome. In: Behrman RE, Kliegman RM, Jenson HB, eds. *Nelson textbook of pediatrics*. 17th ed. Philadelphia: WB Saunders Company; 2004; 1751-7.
3. Gipson DS, Massengill SF, Yao L, Nagaraj S, Smoyer WE, Mahan JD et al. Management of childhood onset nephrotic syndrome. *Pediatrics* 2009; 124: 747-57.
4. Niadeut P. Etiology, clinical manifestation and diagnosis of nephrotic syndrome in children. *UpToDate* 2011. Dosegljivo na: www.uptodate.com.
5. Anon. Nephrotic syndrome in children: Prediction of histopathology from clinical and laboratory characteristics at time of diagnosis. A report of the International Study of Kidney Disease in Children. *Kidney Int* 1978; 13: 159-65.
6. Hinkes BG, Mucha B, Vlangos CN, Gbadegehin R, Liu J, Hasselbacher K et al. Nephrotic syndrome in the first year of life: two thirds of cases are caused by mutations in 4 genes (NPHS1, NPHS2, WT1, and LAMB2). *Pediatrics* 2007; 119: e907-e19.

7. Niadeut P. Treatment of idiopathic nephrotic syndrome in children. UpToDate 2011. Dosegljivo na: www.uptodate.com.
8. Filler G, Young E, Geier P, Carpenter B, Drukker A, Feber J. Is there really an increase in non-minimal change nephrotic syndrome in children? *Am J Kidney Dis* 2003; 42(6): 1107-13.
9. Van de Walle JG, Donckerwolcke RA, van Iselt JW, Derkx FH, Joles JA, Koomans HA. Volume regulation in children with early relapse of minimal-change nephrosis with or without hypovolaemic symptoms. *Lancet* 1995; 346: 148-52.
10. Yamauchi H, Hopper J Jr. Hypovolemic Shock and hypotension as a complication in the nephrotic syndrome. Report of ten cases *Ann Intern Med* 1964; 60: 242-54.
11. Niadeut P. Complications of idiopathic nephrotic syndrome in children. UpToDate 2011. Dosegljivo na: www.uptodate.com.
12. Tahzib M, Frank R, Gauthier B, Valderrama E, Trachtman H. Vitamin E treatment of focal segmental glomerulosclerosis; results of an open-label study. *Pediatr Nephrol* 1999; 13: 649-52.
13. Custer JW. Dose equivalence of commonly used steroids. In: Custer JW, Rau RE. *The Harriet Lane Handbook*. 18th ed. Philadelphia: Elsevier Mosby, 2008: 1034.
14. McDonald J, Murphy AV, Arneil GC. Long-term assessment of cyclophosphamide therapy for nephrosis in children. *Lancet* 1974; 2: 980-82.
15. Levamisol for corticosteroid-dependent nephrotic syndrome in childhood. *British Association for Paediatric Nephrology. Lancet* 1991; 337: 1555-7.
16. Zietse R, Wenting GJ, Kramer P, Schalekamp MA, Weimar W. Effects of cyclosporine A on glomerular barrier function in the nephrotic syndrome. *Clin Sci* 1992; 82: 641-50.
17. Lieberman KV, Tejani A. A randomized double-blind placebo-controlled trial of cyclosporine in steroid-resistant focal segmental glomerulosclerosis in children. *J Am Soc Nephrol* 1996; 7: 56-63.
18. Del Rio M, Kaskel F. Evaluation and management of steroid-unresponsive nephrotic syndrome. *Curr Opin Pediatr* 2008; 20: 151-56.
19. Hogg RJ, Fitzgibbons L, Bruick J, Bunke M, Ault B, Baqi N et al. Mycophenolat mofetil in children with frequently relapsing nephrotic syndrome: A recent report from the Southwest Pediatric Nephrology Study Group. *Clin J Am Soc Nephrol* 2006; 1(6): 1173-8.
20. Sellier-Leclerc AL, Macher MA, Loirat C, Guérin V, Watier H, Peuchmaur M et al. Rituximab efficiency in children with steroid-dependent nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol* 2010; 25: 1109-15.
21. Fujinaga S, Hirano D, Nishizaki N, Kamei K, Ito S, Ohtomo Y et al. Single infusion of rituximab for persistent steroid-dependent minimal-change nephrotic syndrome after long-term cyclosporine. *Pediatr Nephrol* 2010; 25: 539-44.
22. Anon. The primary nephrotic syndrome in children. Identification of patients with minimal change nephrotic syndrome from initial response to prednisone. A report of the International Study of Kidney Disease in Children. *J Pediatr* 1981; 98(4): 561-4.
23. Ehrlich JH, Brodehl J. Long versus standard prednisone therapy for initial treatment of idiopathic nephrotic syndrome in children. *Arbeitsgemeinschaft für Pädiatrische Nephrologie. Eur J Pediatr* 1993; 152: 357-61.
24. Broyer M, Meyrier A, Niaudet P, Habib R. Minimal changes and focal and segmental glomerular sclerosis. In: Cameron JS, Davison MA, Grünfeld JP et al., eds. *Oxford Textbook of Clinical Nephrology*. Oxford Medical Publications, 1992: 298-339.
25. Tarshish P, Tobin JN, Bernstein J, Edelmann CM Jr. Cyclophosphamide does not benefit patients with focal segmental glomerulosclerosis: a report of the International study of kidney disease in children. *Pediatr Nephrol* 1996; 10(5): 590-3.
26. Niaudet P. Treatment of childhood steroid-resis-

- tant idiopathic nephrosis with a combination of cyclosporine and prednisone. French Society of Pediatric Nephrology. *J Pediatr* 1994; 125: 981-86.
27. Mahmoud I, Basuni F, Sabry A, El-Husseini A, Hassan N, Ahmad NS et al. Single-centre experience with cyclosporin in 106 children with idiopathic focal segmental glomerulosclerosis: *Nephrol Dial Transplant* 2005; 20(4): 735-42.
28. Choudhry S, Bagga A, Hari P, Sharma S, Kalai-vani M, Dinda A. Efficacy and safety of tacrolimus versus cyclosporine in children with steroid-resistant nephrotic syndrome: a randomized controlled trial. *Am J Kidney Dis* 2009; 53(5): 760-9.
29. Savin VJ, McCarthy ET, Sharma R, Charba D, Sharma M. Galactose binds to focal segmental glomerulosclerosis permeability factor and inhibits its activity. *Transl Res* 2008; 151: 288-92.
30. DeSmet E, Rioux JP, Ammann H, Déziel C, Quérin S. FSGS permeability factor-associated nephrotic syndrome: remission after oral galactose therapy. *Nephrol Dial Transplant* 2009; 24: 2938-40.
31. Kopač M, Meglič A, Rus RR. Partial remission of resistant nephrotic syndrome after oral galactose therapy. *Ther Apher Dial* 2011; 15: 269-72.
32. Mendoza SA, Reznik VM, Griswold WR, Krensky AM, Yorgin PD, Tune BM. Treatment of steroid-resistant focal segmental glomerulosclerosis with pulse methylprednisolone and alkylating agents. *Pediatr Nephrol* 1990; 4: 303-7.

Kontaktna oseba / Contact person:

Asist. dr. Matjaž Kopač, dr. med.
Klinični oddelek za nefrologijo
Pediatrična klinika
Univerzitetni klinični center Ljubljana
Bohoričeva 20
SI-1000 Ljubljana

E-naslov: matjaz.kopac@kclj.si

Prispelo / Received: 8. 9. 2011

Sprejeto / Accepted: 15. 10. 2011