

Jana Sajovic¹, Damjan Kovač²

Nefrotski sindrom in prikaz primera bolnice z različico tip primarne fokalne segmentne glomeruloskleroze

Nephrotic Syndrome and Case Report of a Female Patient with a Tip Lesion Variant of Primary Focal Segmental Glomerulosclerosis

IZVLEČEK

KLJUČNE BESEDE: nefrotski sindrom, fokalna segmentna glomeruloskleroza, imunosupresija

Ledvične bolezni se lahko kažejo s klinično sliko nefrotskega sindroma. Zanj je značilna proteinurija (> 3,5 g dnevno), hipoalbuminemija (< 30 g/l), edemi, hiperlipidemija in lipidurija. Povzročijo ga lahko številne primarne ledvične bolezni, med katerimi so najpogostejše glomerulonefritis z minimalnimi histološkimi spremembami, primarna fokalna segmentna glomeruloskleroza in membranska nefropatija. Nefrotski sindrom je lahko tudi posledica vpliva drugih bolezni na ledvice. Take so npr. sladkorna bolezen, sistemski lupus eritematosus, bolezni odlaganja, rakave bolezni in virusne okužbe, povzročijo pa ga lahko tudi različna zdravila. Zaradi povečane prepustnosti glomerulne filtracijske pregrade pride do izgube albumina in drugih beljakovin s sečem, kar privede do motenj koagulacije, endokrinih motenj, povečane dovzetnosti za okužbe, anemije in povečane razgradnje beljakovin. V prispevku prikazujemo etiopatogenezo nefrotskega sindroma s poudarkom na različnih oblikah fokalne segmentne glomeruloskleroze in njenega zdravljenja pri odraslih. Prikazan je tudi primer bolnice z nefrotskim sindromom, pri kateri je bila z ledvično biopsijo ugotovljena različica tip primarne fokalne segmentne glomeruloskleroze.

ABSTRACT

KEY WORDS: nephrotic syndrome, focal segmental glomerulosclerosis, immunosuppression

Kidney diseases can present with a clinical picture of nephrotic syndrome. The most common manifestations of nephrotic syndrome are proteinuria (> 3.5 g/day), hypoalbuminemia (< 30 g/l), edemas, hyperlipidemia, and lipiduria. The nephrotic syndrome appears to be caused by many primary kidney diseases, amongst which minimal change glomerular disease, primary focal segmental glomerulosclerosis and membranous nephropathy are most common. Other diseases that affect kidneys, such as diabetes mellitus, systemic lupus erythematosus, deposition diseases, viral infections and various cancers, can also lead to nephrotic syndrome. Additionally, it can be caused by drugs. Increased glomerular permeability to albumin and other proteins induces coagulation and endocrine

¹ Jana Sajovic, dr. med., Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Vrazov trg 2, 1000 Ljubljana; jana.sajovic@gmail.com

² Izr. prof. dr. Damjan Kovač, dr. med., Klinični oddelek za nefrologijo, Interna Klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Zaloška cesta 7, 1525 Ljubljana

abnormalities, elevates the susceptibility to infection, anaemia, and increases the catabolism of proteins. In this paper, the etiopathogenesis of nephrotic syndrome is shown. Focal segmental glomerulosclerosis and its types in adults are described especially thoroughly. Moreover, we present a case report about a female patient with a tip lesion variant of primary focal segmental glomerulosclerosis, which was diagnosed with a renal biopsy.

UVOD

Nefrotski sindrom je redek, vendar je kljub temu ena izmed najpogostejših izrazov primarne ledvične bolezni. Ocenjena letna incidenca nefrotskega sindroma pri otrocih je 2–7/100.000, med odraslo populacijo pa 3/100.000 (1).

Glavne klinične značilnosti nefrotskega sindroma so edemi, nefrotska proteinurija (pri odraslih $> 3,5$ g beljakovin dnevno oz. $> 3,0$ g dnevno/ $1,73$ m²), hipoalbuminemija (koncentracija serumskega albumina < 30 g/l) in hiperholesterolemija. Običajno je prisotna tudi lipidurija, ki pa ni nujen diagnostični kriterij (1, 2).

Nefrotski sindrom povzročajo različne bolezni, pri čemer gre lahko za primarno bolezen ledvic ali pa je posledica sistemskih bolezni, ki sekundarno prizadenejo ledvice. Tako nefrotski sindrom delimo na primarnega (idiopatskega), ki je pogostejši, in sekundarnega. Najpogostejši vzroki primarnega nefrotskega sindroma pri odraslih so membranska nefropatija, glomerulonefritis z minimalnimi histološkimi spremembami in fokalna segmentna glomeruloskleroza (FSGS). Sekundarni nefrotski sindrom nastane zaradi sladkorne bolezni, sistemskega lupusa eritematozusa, virusnih in ostalih okužb (HIV, hepatitisa B ali C, sifilisa, toksoplazmoze), amiloidoze, odlaganja lahkih in/ali težkih verig, zdravil (litij, penicilamin, kaptopril) in različnih vrst raka (3, 4). Ne glede na etiologijo pa je glavni patološki proces nefrotskega sindroma povečana prepustnost glomerulne filtracijske pregrade, predvsem za albumin, pa tudi druge serumске beljakovine (5, 6).

PROTEINURIJA IN HIPOALBUMINEMIJA

Pri nefrotskem sindromu prehajajo beljakovine v seč zaradi povečane prepustnosti glomerulne filtracijske pregrade, ki jo sestavljajo endotelij, bazalna membrana in podociti (6–8). Do povečane filtracije beljakovin pride zaradi izgube negativnega naboja endotelinih celic in strukturnih ter konformacijskih sprememb glomerulne filtracijske membrane (7–10). Količina, molekulska masa in premer beljakovin, ki dosežejo svetlino tubulov, narašča skupaj s prizadetostjo glomerulne filtracijske pregrade. Pri blažji, selektivni proteinuriji je albumin (69 kDa) prevladujoča beljakovina, z naraščanjem prizadetosti glomerulov pa se s sečem dodatno izgublja še imunoglobulin G (150 kDa), v zelo hudih primerih pa celo beljakovine, kot sta α 2-makroglobulin (720 kDa) in imunoglobulin M (900 kDa) (7, 8). Bistvenega pomena za vzdrževanje normalne filtracijske pregrade je zlasti normalno delovanje in struktura podocitov. Njihova okvara ima namreč osrednjo vlogo pri nastanku nefrotske proteinurije (7–9).

Hipoalbuminemija je pri nefrotskem sindromu posledica izgubljanja albumina s sečem, predvsem pa povečane razgradnje filtriranega albumina v ledvičnih tubulnih celicah ter nezadostne jetrne sinteze. Večji kot je prehod albumina preko glomerulne filtracijske pregrade, večja je reabsorbcija albumina v proksimalnih tubulih in njegova razgradnja. Ni še pojasnjeno, zakaj jetra ne morejo ustrezno nadomestiti izgube albumina pri nefrotskem sindromu, saj normalno sintetizirajo 12–14 g albumina na

dan, pri čemer se lahko glede na potrebe sinteza poveča tudi do trikrat (10–12). Eden od možnih razlogov je nastajanje citokinov (taka sta dejavnik tumorske nekroze in interlevkin-1, ki neposredno zmanjšata sintezo albumina v jetrih) (13). Ker ima hipoalbuminemija tudi pomembne farmakološke posledice, je pri bolnikih potrebna previdnost pri odmerjanju zdravil (14). Številna zdravila so namreč v krvnem obtoku normalno vezana na albumin, zato lahko hipoalbuminemija povzroči zvišanje serumske koncentracije prostih učinkovin in posledično izrazite neželene učinke. Še posebej je potrebna velika previdnost pri odmerjanju klofibrata in varfarina (12, 15).

Proteinurija ni samo eden izmed glavnih pokazateljev ledvične okvare, ampak je kot neodvisen dejavnik tveganja vzrok za napredovanje ledvične bolezni, zato je zmanjšanje proteinurije cilj zdravljenja (4, 8, 12). Praviloma bolniki prejmejo zaviralce angiotenzinske konvertaze ali blokatorje angiotenzinskih receptorjev, s katerima zmanjšujemo proteinurijo in upočasnjujemo napredovanje pešanja ledvičnega delovanja. Pri tem je uporaba zaviralcev angiotenzinske konvertaze ali blokatorjev angiotenzinskih receptorjev priporočena tudi pri normotenzivnih bolnikih (2, 4, 9). Možna neželena učinka omenjenih zdravil sta predvsem hiperkaliemija in akutno zmanjšanje hitrosti glomerulne filtracije. To je razlog, da moramo po njihovi uvedbi nadzorovati koncentracijo serumskega kreatinina in kalija (4).

EDEMI

Edemi se pojavijo, ko se količina vode v telesu poveča za več kot 3 % telesne teže (16). Način nastanka edemov pri nefrotskem sindromu ni popolnoma pojasnjen. Trenutno obstajata dve teoriji o mehanizmu nastanka edemov, vsaka s svojim primarnim patofiziološkim vzrokom (5, 9, 17).

Prva hipoteza govori o premajhni napolnjenosti žilja (angl. *underfill hypothesis*),

pri kateri naj bi proteinurija in hipoalbuminemija povzročili znižanje onkotskega tlaka. To vodi v povečano filtracijo tekočine iz znotrajžilnega v intersticijski prostor, kar povzroči hipovolemijo, hipoperfuzijo ledvic ter aktivacijo sistema renin-angiotenzin-aldosteron. Posledično se zadržujeta natrij in voda. Druga hipoteza govori o prenapolnjenosti žilja (angl. *overfill hypothesis*), pri kateri naj bi bila primarna motnja za nastanek edemov zadrževanje natrija, do katerega pride zaradi še ne popolnoma poznanih snovi, ki se filtrirajo v ledvičnih tubulih. Posledica je povečana reabsorbcija natrija v zbiralcih, saj je povečana aktivnost natrij/kalijeve črpalke in natrijevih kanalčkov (2, 5, 9, 11, 12, 17). Edeme povzroči tudi povečana odpornost ledvic na atrijski natriuretični peptid in urodilatin (11, 17).

Pri zdravljenju edemov je najpomembnejše vzpostaviti negativno bilanco natrija. Pri tem bolnikom svetujemo omejen vnos soli s hrano (približno 5 g/dan) in jim uvedemo diuretik Henleyeve zanke (2, 4, 18). Slednji so normalno v krvnem obtoku v več kot 90 % vezani na albumin, zaradi česar se v glomerulu ne filtrirajo. Tako v svetlino ledvičnih tubulov in na mesto delovanja pridejo z izločanjem v proksimalnem tubulu (11, 18). Albuminurija pri nefrotskem sindromu v ledvicah poveča filtracijo diuretika, ki pa vezan na albumin ni aktiven (11). Hkrati je zaradi hipoalbuminemije več diuretika prostega v krvnem obtoku. Takšen preide v tkiva in se ne prenese do ledvic, saj nima na voljo dovolj prenašalne beljakovine (9, 11, 18). Našteto je razlog, da potrebujejo bolniki z nefrotskim sindromom visoke odmerke diuretikov Henleyeve zanke (9, 11). Po drugi strani edem črevesne stene, ki se lahko pojavi pri nefrotskem sindromu, povzroči slabšo absorpcijo zdravila pri oralnem vnosu, zato je običajno treba diuretik dajati intravensko (2, 4). Pri odpornih edemih diuretik Henleyeve zanke pogosto kombiniramo tudi z drugimi vrstami diuretikov, ki delujejo na druge predele

ledvičnega nefrona (9, 18). Diuretiki Henleyjeve zanke namreč povečajo dostavo natrija za reabsorpcijo v distalnem tubulu. To je razlog, da lahko dodajamo tiazidne diuretike, ki zmanjšajo reabsorpcijo natrija v distalnem tubulu in tako izboljšajo diurezo in natriurezo (9). Diuretike, ki varčujejo s kalijem, uporabljamo bolj zaradi preprečevanja hipokaliemije kot zaradi povečanja diureze (2, 4). Poleg kombiniranja diuretikov in zviševanja njihovih odmerkov lahko pri odpornih edemih in odpornosti na diuretik ob sočasni hudi hipoalbuminemiji (< 20 g/l) diuretike Henleyjeve zanke dajemo tudi skupaj z intravensko infuzijo albumina, s čimer želimo predvsem izboljšati prenos diuretikov Henleyjeve zanke na mesto njihovega izločanja v proksimalnem tubulu (4, 9, 11, 18). Hipervolemijo popravljamo počasi, s ciljno izgubo telesne mase do 1 kg na dan. Agresivna diureza namreč lahko povzroči elektrolitske motnje in znotrajžilno hipovolemijo, kar lahko vodi celo v akutno ledvično okvaro in zaradi hemokonzentracije poveča možnost tromboemboličnih dogodkov (2).

HIPERLIPIDEMIJA IN LIPIDURIJA

Motnje v presnovi maščob so pri bolnikih z nefrotskim sindromom zelo izražene (5, 9, 10, 19). Ugotovimo povišane plazemske koncentracije holesterola, trigliceridov in lipoproteinov, ki vsebujejo apolipoprotein B (lipoproteini z nizko gostoto (angl. *low density lipoprotein*, LDL), lipoproteini s srednjo gostoto (angl. *intermediate density lipoprotein*, IDL) in lipoproteini z zelo nizko gostoto (angl. *very low density lipoprotein*, VLDL)). Povečana je koncentracija lipoproteina a, ki je neodvisen aterogeni in protrombotični dejavnik tveganja. Koncentracija lipoproteinov z visoko gostoto (angl. *high density lipoprotein*, HDL) je lahko znižana (6, 11, 19–21). Poleg omenjenih kvantitativnih sprememb, nefrotski sindrom vpliva tudi na sestavo in delovanje lipoproteinov, spremembe pa se odražajo tudi v plazemski koncentraciji apolipo-

proteinov, predvsem apolipoproteinov A, B, C in E (19).

Patofiziološka osnova motene presnove maščob in lipoproteinov je predvsem posledica spremenjenega izražanja in aktivnosti ključnih beljakovin, ki so vključene v njihovo biosintezo, prenos, remodeliranje ter razgradnjo. Ključni mehanizmi so povečana jetrna sinteza, ki se pojavi kot odgovor na zmanjšan onkotski tlak, zmanjšan katabolizem in izguba nekaterih regulatornih beljakovin s sečem (5, 9, 11, 12, 19). Za nefrotski sindrom je značilno okvarjeno delovanje in pomanjkanje lipoproteinske lipaze, encima, ki katalizira hidrolizo trigliceridov v hilomikronih in VLDL (5, 11, 12, 19). Prisotno je tudi pomanjkanje jetrne lipaze, ki ima osrednjo vlogo v presnovi delcev IDL in njihovi dokončni pretvorbi v delce LDL. Jetrna lipaza je pomembno vključena tudi v presnovo delcev HDL, saj v jetrih iz njih odstranjuje trigliceridno breme (19, 20). Zaradi izgubljanja s sečem primanjkuje lecitin-holesterol aciltransferaze, kar je ključno za spremenjeno koncentracijo in porušeno razmerje med podvrstama delcev HDL2 in HDL3. Delci HDL3 so predhodniki delcev HDL2, so diskoidno oblikovani in vsebujejo malo holesterola. Lecitin-holesterol aciltransferaza deluje na površini delcev HDL3, kjer reesterificira prosti holesterol, ki se zaradi svojih hidrofobnih lastnosti potopi v jedro HDL3 delcev. Ti tako postanejo bogati s holesterolom, sferično oblikovani in jih kot take imenujemo delci HDL2. Ker je esterifikacija prostega holesterola na delcih HDL3 in s tem njihovo dozorevanje v delce HDL2, bogate s holesterolnimi estri, ključna za maksimalno ekstrakcijo holesterola iz tarčnih tkiv, ima pomanjkanje lecitin-holesterol aciltransferaze eno izmed glavnih vlog v patogenezi okvarjenega obratnega transporta holesterola (11, 12, 19–21). Pri obratnem transportu holesterola prenašajo HDL delci presežek holesterola iz perifernih tkiv v jetra, od koder se lahko naprej prerazporedi v druga tkiva ali pa se

s pomočjo žolčnih kislin odstrani iz telesa. Kadar je obratni transport holesterola moten, se poveča tveganje za aterosklerozo ter bolezni srca in žilja, saj se maščobno breme ne more odstranjevati (19–21). K okvarjenemu obratnemu transportu holesterola dodatno prispeva povišana plazemska koncentracija beljakovine za prenos holesterolnih estrov (ang. *cholesterol ester transfer protein*, CETP), ki prenaša holesterolne estre iz delcev HDL v IDL v zameno za trigliceride. Tako iz delcev IDL pospešeno nastajajo LDL, dozorevanje zrelih, s holesterolnimi estri bogatih delcev HDL pa je zmanjšano (19, 20). Aktivnost jetrne 3-hidroksi-3-metil-glutaril-koencim A (angl. *3-hydroxy-3-methyl-glutaryl-coenzyme A*, HMG-CoA) reduktaze, ki sodeluje pri sintezi holesterola, je pri nefrotskem sindromu povečana (5, 11, 19, 21). Zvečana je aktivnost jetrne acil-koencim A:holesterol aciltransferaze, ki katalizira pretvorbo prostega holesterola v holesterolne estre, da lahko v jetrih nastanejo delci VLDL, ki se sproščajo v obtok. Ker tako niža prosti holesterol v hepatocitih, s tem v jetrih spodbuja celoten sistem sinteze holesterola, med drugim dodatno aktivira jetrno HMG-CoA reduktazo (10, 19–21).

Opisane motnje v presnovi maščob in lipoproteinov, ki se pojavijo pri nefrotskem sindromu, vodijo v pospešeno aterosklerozo in s tem posledično prispevajo k povečanemu tveganju za bolezni srca in žilja (2, 4, 6, 9, 19, 20). Ocenjujejo, da je tveganje za miokardni infarkt pri bolnikih z nefrotskim sindromom med pet- do šestkrat večje kot pri zdravi populaciji. Tudi število vseh koronarnih dogodkov in smrti zaradi koronarnih dogodkov je med dva- in trikrat večje kot pri ostali splošni populaciji iste starosti in spola (11, 12). Hkrati dislipidemija lahko vodi v poškodbo glomerulov in s tem prispeva k slabšanju ledvičnega delovanja (12, 19, 20). Od ostalih pomembnejših zapletov se redkeje pojavita še hlozni ascites in hilotoraks (11). Poleg tega motena presno-

va maščob in lipoproteinov okvarja tudi prenos maščob mišicam in maščobnemu tkivu ter s tem negativno vpliva na skladiščenje in tvorbo energije iz maščob (19).

Običajno je potrebno zdravljenje hiperlipidemije s hipolipemičnimi zdravili. Od teh so zdravilo izbora statini, ki so zaviralci HMG-CoA reduktaze (11, 19, 20). Njihov glavni neželeni učinek je miopatija in s tem povezane možne mialgije, miozitis in rabdomioliza (20). Še posebej moramo biti previdni, če bolnik prejema kombinacijo statina in kalcinevrinskega zaviralca (ciklosporin ali takrolimus). Med obema skupinama zdravil namreč prihaja do škodljivih interakcij in s tem do močno povečanega tveganja za hepatocelularno toksičnost in rabdomiolizo (22, 23). Pri ledvičnih bolnikih se pri statinih izogibamo rosuvastatinu, ki lahko poveča proteinurijo in okvari ledvično delovanje (19, 20). Pogosto uporabljamo ezitimib, ki selektivno zmanjšuje absorpcijo holesterola iz prebavil. Poleg tega zmanjša koncentracijo holesterola za dodatnih 20 %, če ga dodamo statinu (24). Na voljo imamo tudi fibrate, vezalce žolčnih kislin in nikotinsko kislino, ki pa jih zaradi pogostih neželenih učinkov redko uporabljamo (11, 20).

Lipidurija, ki se pojavi pri nefrotskem sindromu, je predvsem posledica prisotnosti HDL holesterola v seču (10–12). Dokažemo jo s prisotnostjo prostih maščobnih kapljic, maščobnih ovalnih telesc in maščobnih cilindrov. Maščobne kapljice dajejo pod polarizacijsko svetlobo značilen videz malteškega križa (10).

Nefrotski sindrom privede zaradi izgubljanja regulatornih makromolekul do številnih zapletov. Pojavijo se motnje koagulacije z večjim tveganjem za tromboze, zmanjša se učinkovitost imunskega sistema, pojavijo se lahko endokrine motnje (2, 4, 6, 9, 11, 12).

MOTNJE KOAGULACIJE

Hiperkoagulabilnost oz. povečana nagnjenost k strjevanju krvi je pomembna značilnost nefrotskega sindroma, pri čemer

stopnja okvare koagulacijskih poti sovpa-da z višino proteinurije (6). Pride do motenj v aktivaciji in agregaciji trombocitov, po-večana je sinteza fibrinogena, faktorjev V, VII, VIII in X, von Willebrandovega faktorja in α 2-makroglobulina, hkrati pa se s sečem izgubljaajo faktorji IX, XI in XII. S sečem se izgubljaajo tudi antitrombin III, beljakovi-na C in prosta beljakovina S. Zmanjšana je tudi aktivnost fibrinolitičnega sistema (25). Zaradi tega imajo bolniki z nefrotskim sin-dromom povečano tveganje za trombembo-lične dogodke. Najpogostejše mesto trombo-oz pri odraslih so globoke vene spodnjih udov, do tromboze pa lahko pride tudi v led-vičnih venah. Najresnejši zaplet je pljučna embolija. V posameznih primerih se trombo-oze pojavijo v arterijah (9, 26, 27). Tveganje za vensko trombozo se poveča pri serum-ski koncentraciji albumina pod 20–25 g/l, obsežni proteinuriji (> 10 g dnevno), po-večani koncentraciji fibrinogena, nizki kon-centraciji antitrombina III (< 75 % normal-ne vrednosti) in hipovolemiji (28, 29).

Pri vseh bolnikih z nefrotskim sindro-mom je pomembno osnovno nefarmako-loško preprečevanje tromboze s spodbu-janjem gibanja bolnika, preprečevanjem imobilizacije, nadzorom nad znotrajžilnim volumnom in izogibanjem punkcijam femo-ralne arterije in vene. Čeprav meja za začetek farmakološkega zdravljenja ni jasno do-ločena, priporočajo pri serumski koncen-traciji albumina pod 20–25 g/l antikoagu-lacijsko zdravljenje s heparinom in nato varfarinom, če je pridružen eden od nasled-njih dejavnikov: proteinurija (> 10 g/dan), prekomerna prehranjenost (indeks telesne mase > 35 kg/m²), imobilizacija, srčno po-puščanje, anamneza pretekle tromboze, anamneza tromboze v družini z genetsko predispozicijo in nedavne abdominalne ali ortopedske operacije (9, 30, 31). Antikoagu-lacijsko zdravljenje je nujno pri bolnikih z dokumentiranim trombemboličnim do-godkom (9, 31, 32). Te bolnike zdravimo s he-parinom. Učinek heparina moramo pogosto

preverjati, saj je pri nefrotskem sindromu njegova aktivnost zmanjšana zaradi zmanj-šane koncentracije antitrombina III, kamor se heparin normalno veže. Ker se varfarin, ki je vezan na albumin, skupaj z njim izgub-lja s sečem, moramo skrbno preverjati tudi učinek varfarina (15, 31). Glede neposred-nih oralnih antikoagulantov pri nefrotskem sindromu je zaenkrat še premalo izkušenj, da bi jih lahko priporočali za rutinsko pro-filaktično uporabo (33). Zaradi povečanega delovanja trombocitov, so zaviralci agrega-cije trombocitov, še posebej nizki odmerki aspirina, smiselni, vendar pa njihova učin-kovitost še ni bila potrjena in jih zato ne predpisujemo za preprečevanje tromboz (34). Tveganje za trombembolizem in spontano žilno trombozo je izmed vseh vzrokov ne-frotskega sindroma največja pri membran-ski nefropatiji (19, 30, 31).

OKUŽBE

Bolniki z nefrotskim sindromom imajo po-večano tveganje za okužbe, še posebej otro-ci in bolniki, zdravljeni s kortikosteroidi. Čeprav se je incidenca okužb pri bolnikih z nefrotskim sindromom v razvitih državah zmanjšala, so okužbe še vedno poglavitna težava v državah v razvoju, kjer predstavl-jajo glavni vzrok umrljivosti otrok z nefrot-skim sindromom (35, 36). Najpogostejše so invazivne bakterijske okužbe, še posebej ce-lulitis, peritonitis in sepsa (3). Glavni razlog za dovzetnost bolnikov z nefrotskim sindro-mom za okužbe predstavljajo izgubljanje imunoglobulina G, faktorja B in faktorja I alternativne poti komplementa s sečem. Okrnjeno je tudi T-celično in fagocitno de-lovanje. Pomembno je še imunosupresivno zdravljenje s kortikosteroidi, kopičenje teko-čine v telesnih votlinah ter edemi, ki razred-čijo lokalno humoralno obrambo (3, 4, 9).

Zaradi velike verjetnosti bakterijske okužbe moramo pri bolnikih z nefrotskim sindromom že ob prvem sumu nanjo začeti z ustreznim antibiotičnim zdravljenjem (37). Profilaktično antibiotično zdravljenje

ni uveljavljeno v klinični praksi (36). Indicirano pa je preventivno cepljenje proti pnevmokoku (31, 37).

AKUTNA OKVARA LEDVIC

Akutna okvara ledvic je redek, vendar nevaren zaplet nefrotskega sindroma. Največje tveganje zanjo je pri starejših, otrocih in bolnikih z obsežnimi edemi ter veliko proteinurijo. Glavni vzroki za nastanek so prehitro zmanjševanje volemije, sepsa, tromboza ledvične vene, izrazita hipotenzija in zapleti ob uvedbi zdravil (npr. intersticijski nefritis, povezan z jemanjem diuretikov ali nesteroidnih protivnetnih zdravil) (38, 39). Kadar je nefrotskemu sindromu že ob odkritju pridružena akutna okvara ledvic, je najverjetnejši vzrok za nefrotski sindrom jemanje nesteroidnih protivnetnih zdravil (39).

ENDOKRINE MOTNJE

Številni hormoni se v telesu prenašajo z vezalnimi beljakovinami, pri čemer izguba teh s sečem pri bolnikih z nefrotskim sindromom vodi v hormonske motnje.

Ena izmed beljakovin, ki se izgublja s sečem pri bolnikih z nefrotskim sindromom, je vezalna beljakovina vitamina D (angl. *vitamin D-binding protein*, VDBP), ki je velika 59 kDa (40). 25-hidroksiholekalciferol, predstopnja kalcitriola (1,25-dihidroksiholekalciferol), je v serumu primarno vezan v kompleks skupaj s VDBP in se zato z njim prav tako izloča s sečem. Pride do zmanjšane serumske koncentracije 25-hidroksiholekalciferola pri čemer so vrednosti kalcitriola normalne do zmanjšane (41, 42). Ne glede na to je fiziološko pomembna koncentracija prostega serumskega kalcitriola običajno normalna, kar dokazuje, da pride do zmanjšanja celotne koncentracije hormona zaradi izgube z VDBP (43).

Fiziološke posledice teh sprememb v presnovi vitamina D na homeostazo kalcija so nejasne. Zaradi hipoalbuminemije, ki povzroči zmanjšanje koncentracije kalcija, vezanega na albumin, ugotovimo hipokalce-

mijo, vendar je koncentracija prostega kalcija normalna. Za opredelitev fiziološke koncentracije kalcija določamo korigirani ali ionizirani kalcij v serumu. Manjši delež bolnikov ima hipokalcemijo, ki je nesorazmerna s hipoalbuminemijo in je posledica nizkih serumskih koncentracij kalcitriola (44, 45). To povzroči motnje v presnovi kosti s posledično osteomalacijo in osteitis fibrozo (46).

Izguba vezalne beljakovine za tiroksin (T_4) in drugih beljakovin, ki vežejo ščitnične hormone (transtiretin in albumin), ter nanje vezanega T_4 , s sečem vodi v zmanjšano koncentracijo celotnega T_4 . Zaradi enakega razloga je zmanjšana serumska koncentracija trijodotironina (T_3), nizka pa je tudi serumska koncentracija reverznega trijodotironina (rT_3). Pogosto je znižanje koncentracije T_4 in T_3 sorazmerno znižanju serumske koncentracije albumina (47, 48). Kljub omenjenim spremembam so bolniki z nefrotskim sindromom klinično evtirotični, zato nadomestno hormonsko zdravljenje običajno ni potrebno. Fiziološko pomembne serumske koncentracije prostega T_4 in T_3 so torej normalne, taka je tudi serumska koncentracija tirotropina (angl. *thyroid stimulating hormone*, TSH). Razmerje T_3/T_4 je prav tako normalno, kar nam pove, da ni motenj v pretvorbi T_4 v T_3 (49, 50). Glukokortikoidi, ki se uporabljajo za zdravljenje nekaterih ledvičnih bolezni, ki potekajo z nefrotskim sindromom, lahko zmanjšajo izločanje TSH in hkrati zavirajo periferno pretvorbo T_4 v T_3 . Pride do zmanjšane serumske koncentracije T_3 in TSH ter zvišane koncentracije rT_3 (51). Serumska koncentracija prostega T_4 je zato najboljši pokazatelj delovanja ščitnice, pri čemer bolnike z nizkimi serumskimi vrednostmi prostega T_4 obravnavamo kot tiste s hipotiroidizmom (48, 52).

Pri nefrotskem sindromu se s sečem izgublja tudi kortikosteroidni vezavni globulin, kar posledično vodi v znižano serumsko koncentracijo celokupnega kortizola. Kljub temu je serumska koncentracija prostega

kortizola normalna in se Addisonova bolezen ne razvije (49).

ANEMIJA

Pri bolnikih z nefrotskim sindromom se lahko pojavi anemija, ki je posledica pomanjkanja bodisi eritropoetina bodisi železa, vezanega na transferin. Eritropoetin ima molekulska masa 30,4 kDa. To predstavlja manj kot polovico mase albumina. Zaradi majhne molekulske mase se izgublja s sečem (53). S sečem se izgublja tudi transferin, kar lahko povzroči pomanjkanje železa in s tem povezano mikrocitno anemijo (54, 55). Pomanjkanje eritropoetina zdravimo s podkožnimi injekcijami rekombinantnega epoetina, nadomeščamo pa tudi železo (56, 57).

UČINKI RAZGRADNJE

Beljakovinska podhranjenost je pri bolnikih z nefrotskim sindromom posledica kombinacije pomanjkljivega vnosa beljakovin s hrano, velikih izgub beljakovin s sečem in povečane razgradnje beljakovin (58). Obilna proteinurija povzroči izgubo mišične mase z negativno dušikovo bilanco, kar je lahko prikrito zaradi sočasnih edemov. Ni še povsem jasno, koliko beljakovin naj bi zaužili bolniki z nefrotskim sindromom (43, 52). Dieta z nizkim vnosom beljakovin sicer zmanjša proteinurijo, saj povzroči zoženje aferentne arteriole in tako zmanjša znotrajglomerulni tlak, vendar se pri tem bojimo podhranjenosti bolnikov. Bolnikom zato priporočamo, da dnevno zaužijejo 0,6–0,8 g/kg telesne teže beljakovin in dodatno še tisto količino beljakovin, ki jo dnevno izgubijo s sečem (9, 16, 59, 60).

PRIKAZ PRIMERA

Bolnica, stara 28 let, je v začetku julija 2017 zbolela s slabostjo, bruhanjem in drisko. Začela je otekati, najprej okoli gležnjev, nato v lica in okoli oči. Telesna teža ji je zrasla za 5 kg. Opazila je, da se ji seč bolj peni. Uriniranje ni bilo pekoče. Vodo je odvaja-

la večkrat čez dan, ponoči ne. Osebni zdravnik je v vzorcu seča ugotavljal povišane beljakovine, zaradi česar jo je napotil v urgentno nefrološko ambulantno, kjer je bila pregledana v sredini julija 2017 in nato ponovno konec avgusta 2017. Ob obeh pregledih je bila ugotovljena normalna ocenjena glomerulna filtracija (> 90 ml/min), proteinurija je znašala 4,8 g dnevno, celokupni holesterol 9,6 mmol/l, serumska koncentracija albumina pa 23 g/l. Po prvem pregledu je bolnica v prehrani omejila vnos soli. Zaradi edemov so ji predpisali tablete furosemida v odmerku dvakrat dnevno po 20 mg. Ob jemanju furosemida in neslani prehrani so se otekline spodnjih okončin zmanjšale. Konec septembra 2017 je bila sprejeta na Klinični oddelek za nefrologijo za opredelitev etiopatogeneze ledvične bolezni z biopsijo ledvice.

Ob sprejemu na nefrološki oddelek je bila neprizadeta, evpnoična v mirovanju, anikterična, acianotična in afebrilna. Krvni tlak sede je znašal 123/88 mmHg, pulz 81/min, telesna temperatura 36,2°C, telesna teža 65,5 kg, telesna višina pa 180 cm. Z izjemo zmernih obojestranskih vtisljivih edemov goleni v somatskem statusu ni bilo nepravilnosti.

V laboratorijskih izvidih smo ugotovili normalen hemogram z nizkim deležem hipokromnih eritrocitov. Zaloge železa so bile znižane (serumski feritin 13 g/l). Serumski elektroliti, jetrni testi in ledvično delovanje so bili normalni. Koncentracija albumina v serumu je bila znižana na 23 g/l, celokupni holesterol je bil 10,3 mmol/l, LDL holesterol 7,5 mmol/l in trigliceridi 1,9 mmol/l. Izmerjena dnevna proteinurija je znašala do 11,3 g. V urinskem sedimentu sta bili prisotni eritrociturija (407×10^6 /l) ter levkociturija (22×10^6 /l). Serološki pokazatelji za hepatitis B in C so bili negativni. Urinokultura po Sanfordu je bila negativna. Opravljene so bile imunoserološke preiskave, ki so v serumu pokazale negativna antinevrotrofna citoplazmatska protitelesa (angl. *anti-*

neutrophil cytoplasmic antibodies, ANCA), antinuklearna protitelesa (angl. *antinuclear antibodies*, ANA) in protitelesa proti receptorju za fosfolipazo A2 (angl. *anti-phospholipase A2 receptor*, anti-PLA2R). C5b-9-litični kompleks komplementnega sistema v seču je bil zvišan na 166 ng/ml (normalno < 30 ng/ml). Urinokultura ter kvantiferni test na tuberkulozo sta bila negativna. Ščitnični hormoni so bili znotraj normalnega območja.

RTG prsnih organov ni pokazal posebnosti. UZ dopplerska preiskava ledvic je pokazala normalno veliki ledvici z normalno debelim parenhimom, ki je bil nakazano bolj hiperehogen. Dopplerski indeksi so bili normalni. Opravili smo ledvično biopsijo, ki je pokazala različico tip primarne fokalne segmentne glomeruloskleroze, z 90 % zlitjem nožic podocitov in sočasno tudi bolezen tanke glomerulne bazalne membrane. Elektronska mikroskopija ni pokazala prepričljivih tubulointersticijskih ali žilnih sprememb. Za izključitev Alportovega sindroma, na katerega je nakazovala tanka bazalna membrana, je bolnica opravila genetsko testiranje, ki je ovrglo sum na ta sindrom.

Po prejetju izvida ledvične biopsije smo jo pričeli zdraviti z metilprednizolonom v dnevni odmerku 48 mg (0,8 mg/kg telesne teže) *per os*. Uvedli smo ji preventivno zdravljenje ustne kandidiaze z mikonazolom, protiulkusno zaščito s pantoprazolom, preventivno zdravljenje proti izgubljanju kostne mase s kalcijevim karbonatom in vitaminom D ter preventivno zdravljenje proti okužbi s *Pneumocystis jirovecii* s trimetoprim sulfametoksazolom. Zaradi hiperlipidemije smo uvedli fluvastatin (80 mg dnevno), za preprečevanje venske tromboze pa preventivni odmerek enoksaparina (6.000 IE podkožno na 24 ur). Zaradi oteklina je prejela tudi tablete furosemda (80 mg dnevno).

Deseti dan smo jo odpustili iz bolnišnice. Svetovali smo ji hipolipemično dieto in omejitev soli na 5 g dnevnega vnosa, omejitev tekočine na 1,5 l dnevnega vnosa ter

kontrole kalija in krvnega sladkorja pri osebni zdravniku zaradi možnega nastanka z glukokortikoidi povzročene sladkorne bolezni. Ob odpustu je imela 62 kg in še prisotne blago vtisljive edeme goleni.

Ambulantno smo za ugotovitev okužbe s *Helicobacter pylori* (HP), ki bi lahko bila povezana z nastankom ledvične bolezni, opravili serološko testiranje, ki je pokazalo prisotnost protiteles imunoglobulin A in imunoglobulin G proti HP (61). Uvedli smo eradikacijsko antibiotično terapijo z amoksicilinom in klaritromicinom. Kontrola blata na antigen HP je po končanem zdravljenju pokazala odsotnost antigena.

Ambulantno smo nadaljevali s terapevtskim odmerkom metilprednizolona (48 mg dnevno). Ob tem smo ugotavljali postopno zmanjševanje proteinurije. C5b-9-litični kompleks v seču se je znižal do normalnega območja. Po štirih tednih zdravljenja se je koncentracija serumskega albumina normalizirala, zato smo lahko ukinili preventivno zdravljenje z enoksaparinom. Edemi so izzveneli in diuretičnega zdravljenja ni več potrebovala. Dnevna proteinurija se je po desetih tednih zdravljenja zmanjšala na 0,9 g. Po desetih tednih smo pričeli postopno zmanjševati odmerek zdravila za 4 mg tedensko, da bi se izognili neželenim učinkom glukokortikoidov. Po zmanjšanju odmerka metilprednizolona na 16 mg smo ugotovili ponovno povečanje dnevne proteinurije na 1,37 g, zato smo januarja 2018 v zdravljenje uvedli kombinacijo metilprednizolona (v odmerku 12 mg dnevno) in kalcinevrinskega zaviralca takrolimusa (s ciljno koncentracijo v krvi 5–10 ng/ml). S tem zdravljenjem je bila dnevna proteinurija v naslednjih mesecih 0,88–1,65 g. Po devetih mesecih kombiniranega imunosupresivnega zdravljenja se je proteinurija prvič znižala v normalno območje 0,18 g dnevno. Ledvično delovanje je bilo glede na oceno glomerulne filtracije ves čas normalno, vztrajala pa je eritrociturija. Steroidi in takrolimus sta kot neželeni učinek

povzročila fini tremor prstov rok in akne po obrazu, sicer pa je bolnica zdravljenje dobro prenašala.

RAZPRAVA

Nefrotski sindrom je v 75 % posledica primarnih in v 25 % sekundarnih glomerulopatij (62). Ledvična biopsija je odločilnega pomena za postavitve diagnoze ledvične bolezni, kar je pomembno za ustrezno usmerjeno zdravljenje in prognozo bolezni (2, 63). Pri bolnici smo z ledvično biopsijo ugotovili primarno FSGS. To je ledvična bolezen, pri kateri primarno pride do poškodbe glomerulne visceralne epitelne celice – podocita. Gre za sklerotične (fibrotične) lezije, ki so fokalne (prizadetih je manj kot 50 % glomerulov) in segmentne (prizadetega je manj kot 50 % glomerula) (64–68). Patomorfološke spremembe prepoznamo že s svetlobnim mikroskopom, značilno zlitje nožic podocitov pa s pomočjo elektronske mikroskopske preiskave (9, 67, 68).

Prevalenca FSGS se glede na druge primarne bolezni, ki prizadenejo glomerule, povečuje. Incidenca FSGS ocenjujejo na 0,2–1,8/100.000 prebivalcev na leto. Bolezen je približno 1,5-krat pogostejša pri moških kot pri ženskah (64). FSGS delimo na primarno, sekundarno in genetsko obliko (64–67).

Primarna (idiopatska) fokalna segmentna glomeruloskleroza

Najpogostejše se kaže z akutnim ali subakutnim nefrotskim sindromom s perifernimi edemi, hipoalbuminemijo in hudo proteinurijo (64, 66). Ocenjujejo, da ima nefrotski sindrom 70–95 % bolnikov s primarno FSGS. Hematurija se pojavlja pri približno 50 % primerov, arterijska hipertenzija pa pri 20 %. Povišane vrednosti serumskega kreatinina se pojavljajo pri 25–50 % primerov (68). Natančen mehanizem poškodbe podocitov in posledično glomerulne filtracijske pregrade pri primarni FSGS ni poznan. Domnevajo, da so v etiopatogenezo vključeni cirkulirajoči permeabilnostni dejavniki, med kate-

rimi so najbolj verjetni topni receptor urokinaznega aktivatorja plazminogena (angl. *soluble urokinase-type plasminogen activator receptor*, suPAR), kardiotriponu podobni citokin 1 (angl. *cardiotrophin-like cytokine factor 1*, CLCF1), apolipoprotein A1b in protitelo proti označevalcu pripadnosti 40 (angl. *cluster of differentiation 40*, CD40) (64–66). Diagnoza primarne oblike FSGS je izključitvena in jo lahko postavimo, ko izključimo genetsko obliko FSGS in tudi vse dejavnike tveganja, ki so povezani s sekundarno FSGS (64). Razlikujemo pet morfoloških različic primarne FSGS, ki jih prepoznamo s svetlobnim mikroskopom: klasična ali NOS (angl. *not otherwise specified*) oblika, kolapsna oblika, oblika tip, perihilarna oblika in celularna oblika (64–68). Določitev oblike je pomembna zaradi njihovega različnega odgovora na zdravljenje in prognoze poteka bolezni (64, 66, 68). Najtežji potek ima kolapsna oblika, ki se kaže s hudim nefrotskim sindromom. Bolezen je pogosto odporna na imunosupresivno zdravljenje in hitro napreduje do končne ledvične odpovedi. Nasprotno od kolapsne oblike ima najboljšo napoved izida bolezni oblika tip. Dobro se namreč odziva na zdravljenje z glukokortikoidi, opisani pa so tudi primeri spontane remisije brez imunosupresivnega zdravljenja. Ta oblika je bolj značilna za belce. Klasična oblika je izmed vseh najpogostejša, njeno diagnozo pa postavimo z izključitvijo vseh ostalih oblik (65, 66, 68).

Sekundarna fokalna segmentna glomeruloskleroza

Običajno se začne s počasi naraščujočo proteinurijo, ki je pogosto v nefrotskem območju. Vrednosti serumskega albumina so največkrat normalne, pogosto pa tudi ni prisotnih edemov (tudi če je proteinurija > 3,5 g/dan), zato ti bolniki nimajo nefrotskega sindroma (66, 68). Sekundarna FSGS se običajno razvije kot kompenzacijski odgovor na glomerulno hipertrofijo in hiperfiltracijo. To vključuje bolezni, povezane z iz-

gubo nefronov in/ali intraglomerulno hipertenzijo (npr. enostranska ledvična ageneza, vezikouretralni refluks, ekstremna debelost, diabetična nefropatija, arterijska hipertenzija, srpastocelična anemija) (64–66, 68). Ostali vzroki so zdravila in droge (heroin, interferoni, bisfosfonati, anabolni steroidi, litij, sirolimus, zaviralci kalcinevrina) ter virusne okužbe (predvsem HIV, pa tudi parvovirus B19, citomegalovirus, virus Epstein-Barr, hepatitis C) (65, 68). Tudi bolezni, ki potekajo kot akutni ali kronični nefritični sindrom, povzročijo propadanje in brazgotinjenje ledvičnega parenhima s posledično sekundarno FSGS (lupusni nefritis, vaskulitis malih žil, imunoglobulin A glomerulonefritis) (68). Ključna v etiopatogenezi sekundarne FSGS je nezmožnost obnove in podvojevanja podocitov, zaradi česar se zmanjša njihova gostota, kar je osnova za okvaro glomerulne filtracijske pregrade in hiperfiltracijo. Tako praviloma ni difuznega zlitja nožic podocitov, ki je značilno za primarno FSGS (67, 68). Najbolj učinkovit pristop k zdravljenju je ciljano nižanje intraglomerulnega tlaka z zaviralci sistema renin-angiotenzin-aldosteron in hipoproteinsko dieto ter zdravljenje z glukokortikoidi in drugimi imunosupresivi (64, 66). Med dodatnimi ukrepi sta pomembna zdrav način življenja in ureditev krvnega tlaka, morebitne sladkorne bolezni in telesne teže (66).

Genetska oblika fokalne segmentne glomeruloskleroze

Nanjo pomislimo pri pozitivni družinski anamnezi FSGS in začetku bolezni v otroštvu, značilna najdba pa je tudi odpornost na zdravljenje z glukokortikoidi (66, 68). Etiopatogenetsko so vključeni geni, ki kodirajo beljakovine, ključne za nastanek glomerulne bazalne membrane in/ali diferenciacijo ter delovanje podocitov (65, 68). Večinoma gre za napake, ki se dedujejo avtosomno recesivno in se pokažejo v prvem letu življenja, in sicer najpogosteje z mu-

tacijama v genu za nefrin in genu za podocin. Avtosomno dominantne oblike se pogosteje izrazijo v puberteti ali v odrasli dobi, in sicer najpogosteje z mutacijami v genu za alfa-aktinin 4 (angl. *alpha-actinin 4*, ACTN4) in v genu za prehodne kationske kanalčke z receptorskim potencialom iz poddružine 6 (angl. *transient receptor potential cation channel subfamily C member 6*, TRPC6) (65, 66).

Glede na klinični potek in laboratorijske znake je šlo pri naši bolnici za primarno obliko FSGS s prisotnostjo vseh značilnosti nefrotskega sindroma. Ker ni bilo družinske obremenjenosti s FSGS, je bila genetska oblika malo verjetna, zato se tudi nismo odločili za genetsko testiranje.

Pri bolnici smo z biopsijo ugotovili FSGS, obliko tip, zato smo pričeli z imunosupresivskim zdravljenjem z metilprednizolonom (0,8 mg/kg telesne teže *per os*). S takim odmerkom zdravimo običajno 8–16 tednov, odvisno od odziva proteinurije in neželenih učinkov zdravljenja. Ob zdravljenju z metilprednizolonom se je proteinurija sicer naglo manjšala, vendar je prišlo samo do delne remisije. O delni remisiji govorimo, če se proteinurija zmanjša na manj kot 3,5 g dnevno oz. se zmanjša za več kot 50 % izhodne vrednosti, vendar ne pod 0,3 g dnevno. Z zmanjševanjem odmerka metilprednizolona se je pričela proteinurija ponovno povečevati, zato smo se odločili za zamenjavo imunosupresivne terapije in ob nizkem odmerku glukokortikoidov uvedli še zaviralec kalcinevrina. S takšnim kombiniranim zdravljenjem zmanjšamo možne neželene učinke glukokortikoidov. Poleg tega zaviralec kalcinevrina deluje imunomodulacijsko in sočasno stabilizira citoskelet podocita, kar je pomembno pri zmanjšanju proteinurije (70). Takšnega kombiniranega zdravljenja se običajno držimo vsaj 6–12 mesecev. Pri naši bolnici je pri kombinirani terapiji prišlo do popolne remisije bolezni po devetih mesecih zdravljenja. Ko dosežemo remisijo, nadaljujemo z zmanjšanim odmerkom glukokortikoidov in zaviralca

kalcinevrina še vsaj šest mesecev, nato pa imunosupresijo postopno ukinemo. Dodatne možnosti zdravljenja v primeru slabega odziva na glukokortikoide in zaviralce kalcinevrina so še mikofenolat mofetil, rituksimab, adrenokortikotropni hormon in pri bolnikih, odpornih na imunosupresivno zdravljenje, tudi plazmaferenza. Učinkovini adalimumab in abatacept potrebujeta še dodatne klinične raziskave, ki bi potrdile njuno učinkovitost in varnost pri zdravljenju (71). Tudi po doseženi popolni remisiji so ponovitve bolezni pogoste in se lahko pojavijo v več kot 35 % primerov (72).

Zaradi preprečevanja venske tromboze ob izrazitem nefrotskem sindromu smo v terapijo uvedli tudi nizkomolekularni heparin. Glede na stopnjo hipoalbuminemije (najnižja koncentracija serumskega albumina je bila 23 g/l) smo se odločili za visokoprofilaktični odmerek enoksaparina (6.000 IE podkožno na 24 ur), ki ga je prejela do povišanja koncentracije albumina na 33 g/l po šestih tednih zdravljenja.

Pri bolnici smo serološko ugotovili okužbo s HP. Nekatere novejšje raziskave na-

kazujejo možnost povezanosti nekaterih glomerulnih bolezni z okužbo s HP. HP lahko sproži lokalno in sistemsko vnetje, saj se pri okužbi sproščajo citokini, ki spodbujajo vnetje. Ti lahko povzročijo aktivacijo imunskega sistema. Dokazana je bila možna povezava med uspešnim zdravljenjem HP in zmanjšanjem proteinurije pri glomerulnih boleznih (61). Uspešno zdravljenje okužbe pri naši bolnici v neposrednem obdobju po uspešnem zdravljenju ni vplivalo na zmanjšanje proteinurije.

ZAKLJUČEK

Nefrotski sindrom se pogosto izrazi kot posledica primarnih in sekundarnih ledvičnih bolezni. Za opredelitev etiologije, ki usmeri zdravljenje in napove prognozo bolezni, je potrebna ledvična biopsija. Pri obravnavi nefrotskega sindroma moramo vedno pomisliti na številne spremljajoče zaplete nefrotskega sindroma, kot so hipoalbuminija, povečana razgradnja beljakovin, nagnjenost k trombozam in okužbam ter vpliv na koncentracije zdravil, ki so v krvi vezane na albumin.

LITERATURA

1. Cameron JS, Hicks J. The origins and development of the concept of a »nephrotic syndrome«. *Am J Nephrol.* 2002; 22 (2–3): 240–7.
2. Kodner C. Nephrotic syndrome in adults: Diagnosis and management. *Am Fam Physician.* 2009; 80 (10): 1129–34.
3. Keddis MT, Karnath BM. The nephrotic syndrome. *Hosp Physician.* 2007; 43 (10): 25–30.
4. Hull RP, Goldsmith DJ. Nephrotic syndrome in adults. *BMJ.* 2008; 336 (7654): 1185–9.
5. Eddy AA, Symons JM. Nephrotic syndrome in childhood. *Lancet.* 2003; 362 (9384): 629–39.
6. Liebeskind DS. Nephrotic syndrome. *Handb Clin Neurol.* 2014; 119: 405–15.
7. D'Amico G, Bazzi C. Pathophysiology of proteinuria. *Kidney Int.* 2003; 63 (3): 809–15.
8. Zhang A, Huang S. Progress in pathogenesis of proteinuria. *Int J Nephrol.* 2012; 2012: 314251.
9. Orth SR, Ritz E. The nephrotic syndrome. *N Engl J Med.* 1998; 338 (17): 1202–11.
10. Mace C, Chugh SS. Nephrotic syndrome: Components, connections, and angiotensin-like 4-related therapeutics. *J Am Soc Nephrol.* 2014; 25 (11): 2393–8.
11. Harris RC, Ismail N. Extrarenal complications of the nephrotic syndrome. *Am J Kidney Dis.* 1994; 23 (4): 477–97.
12. Bernard DB. Extrarenal complications of the nephrotic syndrome. *Kidney Int.* 1988; 33 (6): 1184–202.
13. Moshage HJ, Janssen JA, Franssen JH, et al. Study of the molecular mechanism of decreased liver synthesis of albumin in inflammation. *J Clin Invest.* 1987; 79 (6): 1635–41.
14. Gugler R, Shoeman DW, Huffman DH, et al. Pharmacokinetics of drugs in patients with the nephrotic syndrome. *J Clin Invest.* 1975; 55 (6): 1182–9.
15. Ganeval D, Fischer AM, Barre J, et al. Pharmacokinetics of warfarin in the nephrotic syndrome and effect on vitamin K-dependent clotting factors. *Clin Nephrol.* 1986; 25 (2): 75–80.
16. Lindič J, Kveder R. Bolezni ledvic. In: Košnik M, Mrevlje D, Štajer D, et al., eds. *Interna medicina.* Ljubljana: Littera picta; 2011. p. 1008–1165.
17. Siddall EC, Radhakrishnan J. The pathophysiology of edema formation in the nephrotic syndrome. *Kidney Int.* 2012; 82 (6): 635–42.
18. Duffy M, Jain S, Harrell N, et al. Albumin and furosemide combination for management of edema in nephrotic syndrome: A review of clinical studies. *Cells.* 2015; 4 (4): 622–30.
19. Vaziri ND. Disorders of lipid metabolism in nephrotic syndrome: Mechanisms and consequences. *Kidney Int.* 2016; 90 (1): 41–52.
20. Vaziri ND. HDL abnormalities in nephrotic syndrome and chronic kidney disease. *Nat Rev Nephrol.* 2016; 12 (1): 37–47.
21. Vaziri ND. Molecular mechanisms of lipid disorders in nephrotic syndrome. *Kidney Int.* 2003; 63 (5): 1964–76.
22. Lemahieu WP, Hermann M, Asberg A, et al. Combined therapy with atorvastatin and calcineurin inhibitors: No interactions with tacrolimus. *Am J Transplant.* 2005; 5 (9): 2236–43.
23. Katsakiori PF, Papapetrou EP, Goumenos DS, et al. Tacrolimus and 3-hydroxy-3-methylglutaryl-coenzyme A reductase inhibitors: An interaction study in cyp3a5 non-expressors, renal transplant recipients. *Indian J Pharmacol.* 2011; 43 (4): 385–8.
24. Nussbaumer B, Glechner A, Kaminski-Hartenthaler A, et al. Ezetimibe-statin combination therapy. *Dtsch Arztebl Int.* 2016; 113 (26): 445–53.
25. Lau SO, Tkachuck JY, Hasegawa DK, et al. Plasminogen and antithrombin III deficiencies in the childhood nephrotic syndrome associated with plasminogenuria and antithrombinuria. *J Pediatr.* 1980; 96 (3 Pt 1): 390–2.
26. Parag KB, Somers SR, Seedat YK, et al. Arterial thrombosis in nephrotic syndrome. *Am J Kidney Dis.* 1990; 15 (2): 176–7.
27. Liach F, Papper S, Massry SG. The clinical spectrum of renal vein thrombosis: Acute and chronic. *Am J Med.* 1980; 69 (6): 819–27.
28. Bellomo R, Atkins RC. Membranous nephropathy and thromboembolism: Is prophylactic anticoagulation warranted?. *Nephron.* 1993; 63 (3): 249–54.
29. Robert A, Olmer M, Sampol J, et al. Clinical correlation between hypercoagulability and thrombo-embolic phenomena. *Kidney Int.* 1987; 31 (3): 830–5.
30. Charlesworth JA, Gracey DM, Pussell BA. Adult nephrotic syndrome: Non-specific strategies for treatment. *Nephrology (Carlton).* 2008; 13 (1): 45–50.

31. Kidney Disease: Improving global Outcome (KDIGO) Glomerulonephritis Work Group. KDIGO clinical practise guideline for glomerulonephritis. *Kidney Int Suppl.* 2012; 2: 139–274.
32. Markowitz GS, Brignol F, Burns ER, et al. Renal vein thrombosis treated with thrombolytic therapy: Case report and brief review. *Am J Kidney Dis.* 1995; 25 (5): 801–6.
33. Sexton DJ, de Freitas DG, Little MA, et al. Direct-acting oral anticoagulants as prophylaxis against thromboembolism in the nephrotic syndrome. *Kidney Int Rep.* 2018; 3 (4): 784–93.
34. Andrassy K, Ritz E, Bommer J. Hypercoagulability in the nephrotic syndrome. *Klin Wochenschr.* 1980; 58 (19): 1029–36.
35. Gulati S, Kher V, Gulati K, et al. Tuberculosis in childhood nephrotic syndrome in india. *Pediatr Nephrol.* 1997; 11 (6): 695–8.
36. Wu HM, Tang JL, Cao L, et al. Interventions for preventing infection in nephrotic syndrome. 2012 Apr 18 [cited 2018 Nov 21] In: The Cochrane Database of Systematic Reviews [Internet]. Hoboken (NJ): John Wiley & Sons, Ltd. C2000–2019. 702K. Dosegljivo na: <https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD003964.pub3/full>
37. Spika JS, Halsey NA, Le CT, et al. Decline of vaccine-induced antipneumococcal antibody in children with nephrotic syndrome. *Am J Kidney Dis.* 1986; 7 (6): 466–70.
38. Agarwal N, Phadke KD, Garg I, et al. Acute renal failure in children with idiopathic nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol.* 2003; 18 (12): 1289–92.
39. Koomans HA. Pathophysiology of acute renal failure in idiopathic nephrotic syndrome. *Nephrol Dial Transplant.* 2001; 16 (2): 221–4.
40. Alon U, Chan JC. Calcium and vitamin D homeostasis in the nephrotic syndrome: Current status. *Nephron.* 1984; 36 (1): 1–4.
41. Barragry JM, France MW, Carter ND, et al. Vitamin-D metabolism in nephrotic syndrome. *Lancet.* 1977; 2 (8039): 629–32.
42. Auwerx J, De Keyser L, Bouillon R, et al. Decreased free 1,25-dihydroxycholecalciferol index in patients with the nephrotic syndrome. *Nephron.* 1986; 42 (3): 231–5.
43. Koenig KG, Lindberg JS, Zerwekh JE, et al. Free and total 1,25-dihydroxyvitamin D levels in subjects with renal disease. *Kidney Int.* 1992; 41 (1): 161–5.
44. Goldstein DA, Haldimann B, Sherman D, et al. Vitamin D metabolites and calcium metabolism in patients with nephrotic syndrome and normal renal function. *J Clin Endocrinol Metab.* 1981; 52 (1): 116–21.
45. Freundlich M, Bourgoignie JJ, Zilleruelo G, et al. Calcium and vitamin D metabolism in children with nephrotic syndrome. *J Pediatr.* 1986; 108 (3): 383–7.
46. Malluche HH, Goldstein DA, Massry SG. Osteomalacia and hyperparathyroid bone disease in patients with nephrotic syndrome. *J Clin Invest.* 1979; 63 (3): 494–500.
47. Gavin LA, McMahon FA, Castle JN, et al. Alterations in serum thyroid hormones and thyroxine-binding globulin in patients with nephrosis. *J Clin Endocrinol Metab.* 1978; 46 (1): 125–30.
48. Fonseca V, Thomas M, Katrak A, et al. Can urinary thyroid hormone loss cause hypothyroidism? *Lancet.* 1991; 338 (8765): 475–6.
49. Bernard D. Metabolic abnormalities in nephrotic syndrome: Pathophysiology and complications. In: Brenner BM, Stein J, eds. *Nephrotic syndrome.* New York: Churchill Livingstone; 1982. p. 85–120.
50. Feinstein EI, Kaptein EM, Nicoloff JT, et al. Thyroid function in patients with nephrotic syndrome and normal renal function. *Am J Nephrol.* 1982; 2 (2): 70–6.
51. Chopra IJ, Williams DE, Orgiazzi J, et al. Opposite effects of dexamethasone on serum concentrations of 3,3',5'-triiodothyronine (reverse t3) and 3,3',5'-triiodothyronine (t3). *J Clin Endocrinol Metab.* 1975; 41 (5): 911–20.
52. Kaptein EM. Thyroid function in renal failure. *Contrib Nephrol.* 1986; 50: 64–72.
53. Jelkmann W. Molecular biology of erythropoietin. *Intern Med.* 2004; 43 (8): 649–59.
54. Ellis D. Anemia in the course of the nephrotic syndrome secondary to transferrin depletion. *J Pediatr.* 1977; 90 (6): 953–5.
55. Hancock DE, Onstad JW, Wolf PL. Transferrin loss into the urine with hypochromic, microcytic anemia. *Am J Clin Pathol.* 1976; 65 (1): 73–8.
56. Toubiana J, Schlageter MH, Aoun B, et al. Therapy-resistant anaemia in congenital nephrotic syndrome of the Finnish type—implication of EPO, transferrin and transcobalamin losses. *Nephrol Dial Transplant.* 2009; 24 (4): 1338–40.

57. Gansevoort RT, Vaziri ND, de Jong PE. Treatment of anemia of nephrotic syndrome with recombinant erythropoietin. *Am J Kidney Dis.* 1996; 28 (2): 274–7.
58. Stickler GB, Hayles AB, Power MH, et al. Renal tubular dysfunction complicating the nephrotic syndrome. *Pediatrics.* 1960; 26: 75–85.
59. Giordano M, De Feo P, Lucidi P, et al. Effects of dietary protein restriction on fibrinogen and albumin metabolism in nephrotic patients. *Kidney Int.* 2001; 60 (1): 235–42.
60. Knap B. Prehrana pri kronični ledvični bolezni. In: Lindič J, Kovač D, Kveder R, et al., eds. *Bolezni ledvic tretja izdaja.* Ljubljana: Slovensko zdravniško društvo - Slovensko nefrološko društvo in Univerzitetni klinični center Ljubljana – Klinični oddelek za nefrologijo, Interna klinika; 2014. p. 659–70.
61. Caliskan B, Yazici H, Caliskan Y, et al. The effects of *Helicobacter pylori* eradication on proteinuria in patients with primary glomerulonephritis. *Int J Nephrol.* 2014; 2014: 180690.
62. Braden GL, Mulhern JG, O'Shea MH, et al. Changing incidence of glomerular diseases in adults. *Am J Kidney Dis.* 2000; 35 (5): 878–83.
63. Bandari J, Fuller TW, li Turner RM, et al. Renal biopsy for medical renal disease: Indications and contraindications. *Can J Urol.* 2016; 23 (1): 8121–6.
64. Rosenberg AZ, Kopp JB. Focal segmental glomerulosclerosis. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2017; 12 (3): 502–17.
65. Fogo AB. Causes and pathogenesis of focal segmental glomerulosclerosis. *Nat Rev Nephrol.* 2015; 11 (2): 76–87.
66. D'Agati VD, Kaskel FJ, Falk RJ. Focal segmental glomerulosclerosis. *N Engl J Med.* 2011; 365 (25): 2398–411.
67. Jefferson JA, Shankland SJ. The pathogenesis of focal segmental glomerulosclerosis. *Adv Chronic Kidney Dis.* 2014; 21 (5): 408–16.
68. De Vriese AS, Sethi S, Nath KA, et al. Differentiating primary, genetic, and secondary FSGS in adults: A clinicopathologic approach. *J Am Soc Nephrol.* 2018; 29 (3): 759–74.
69. Pokhariyal S, Gulati S, Prasad N, et al. Duration of optimal therapy for idiopathic focal segmental glomerulosclerosis. *J Nephrol.* 2003; 16 (5): 691–6.
70. Faul C, Donnelly M, Merscher-Gomez S, et al. The actin cytoskeleton of kidney podocytes is a direct target of the antiproteinuric effect of cyclosporine A. *Nat Med.* 2008; 14 (9): 931–8.
71. Liu Y, Shi Y, Ren R, et al. Advanced therapeutics in focal and segmental glomerulosclerosis. *Nephrology (Carlton).* 2018; 23 Suppl 4: 57–61.
72. Troyanov S, Wall CA, Miller JA, et al. Focal and segmental glomerulosclerosis: Definition and relevance of a partial remission. *J Am Soc Nephrol.* 2005; 16 (4): 1061–8.