

Maja Pavčnik - Arnol¹, Rina Rus²

Nefrotski sindrom v otroštvu – prikaz primera

Childhood Nephrotic Syndrome – Case Report

IZVLEČEK

KLJUČNE BESEDE: nefrotski sindrom, proteinurija, otroci

Nefrotski sindrom je ena pogostejših ledvičnih bolezni otrok in je posledica poškodbe glomerulne filtracijske pregrade. Za bolezen so značilni edemi, nefrotska proteinurija, hipoalbuminemija in hiperlipidemija. Najpogostejša oblika nefrotskega sindroma pri otrocih je idiopatski nefrotski sindrom. Večina otrok na zdravljenje z glukokortikoidi dobro odgovori in ima kljub pogostim relapsom dober dolgoročen izid bolezni. Deset odstotkov otrok je na zdravljenje z glukokortikoidi neodzivnih. Pri teh otrocih je verjetnost razvoja kronične ledvične bolezni večja. Prispevek prikazuje primer deklice, ki je bila v starosti treh let prvič obravnavana v bolnišnici zaradi otekanja okoli oči in spodnjih okončin. S preiskavami smo potrdili diagnozo idiopatskega nefrotskega sindroma. Na osnovi primera je prikazan stopenjski pristop k zdravljenju idiopatskega nefrotskega sindroma pri otroku.

ABSTRACT

KEY WORDS: nephrotic syndrome, proteinuria, children

Nephrotic syndrome is among the most common kidney diseases in children and it occurs as a result of damage to the glomerular filtration barrier. It is characterized by edema, nephrotic range proteinuria, hypoalbuminemia and hyperlipidemia. The most common form of childhood nephrotic syndrome is idiopathic nephrotic syndrome. Most children respond to steroid therapy and although they have repeated relapses, they are unlikely to develop chronic kidney disease. However, ten percent of children fail to respond to steroid therapy and are at an increased risk of developing end-stage renal disease. The paper describes the case of a 3-year old girl who presented to hospital with periorbital and lower limb edema and the diagnosis of idiopathic nephrotic syndrome was confirmed. The stepwise approach to the treatment of childhood nephrotic syndrome is also described.

¹ Asist. dr. Maja Pavčnik - Arnol, dr. med., Klinični oddelek za otroško kirurgijo in intenzivno terapijo, Kirurška klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Bohoričeva 20, 1525 Ljubljana; maja.pavcnik @kclj.si

² Asist. dr. Rina Rus, dr. med., Klinični oddelek za nefrologijo, Pediatrična klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Bohoričeva 20, 1525 Ljubljana

UVOD

Nefrotski sindrom (NS) je ena pogostejših ledvičnih bolezni pri otrocih. Zanj so značilni edemi, nefrotska proteinurija, hipoalbuminemija in hiperlipidemija (1, 2). O nefrotski proteinuriji govorimo, kadar je v urinu $\geq 40 \text{ mg/m}^2/\text{h}$ beljakovin (24-urni urin) oziroma pri razmerju beljakovine/kreatinin v enkratnem vzorcu urina $>0,26$ (koncentracija beljakovin v urinu izražena v g/L, koncentracija kreatinina v urinu izražena v $\mu\text{mol/L}$) (3, 4). Hipoalbuminemija je opredeljena kot serumska koncentracija albuminov $<30 \text{ g/L}$ (3).

Najpogostejša oblika NS v otroštvu je idiopatski NS (5). 85–90% otrok z idiopatskim NS ima histološko sliko glomerulopatije z minimalnimi spremembami, dober odgovor na zdravljenje z glukokortikoidi ter dober dolgoročni izid brez razvoja kronične ledvične bolezni (1, 5).

Prispevek prikazuje primer deklice, ki je bila v starosti treh let prvič obravnavana v bolnišnici zaradi otekanja okoli oči in spodnjih okončin. S preiskavami smo potrdili diagnozo idiopatskega NS. Na osnovi primera je prikazana obravnava otroka z NS in stopenjski pristop k zdravljenju.

PRIKAZ PRIMERA

Triletna deklica je bila sprejeta na Klinični oddelek za nefrologijo Pediatrične klinike v Ljubljani zaradi otekanja okoli oči in gležnjev. V družinski in obporodni anamnezi ni bilo posebnosti. Kasneje je bila enkrat zdravljena zaradi bronhitisa, prebolela je tudi norice. Opravila je redna cepljenja in ni imela alergij. Tri dni pred sprejemom v bolnišnico so starši opazili, da oteka okoli oči in gležnjev. Oteklina okoli oči je bila najizrazitejša zjutraj, oteklina stopal in gležnjev pa je naraščala preko dneva. Pred pojavom oteklina je bila nekaj dni nahodna, zvišane telesne temperature ni imela. Ob sprejemu je bila telesna teža 16 kg, telesna višina 97 cm. Krvni tlak je bil normalen (90/60 mmHg), pulz 100/min. Razen periorbitalnih in vtisljivih pretibialnih edemov je bil preostanek kliničnega pregleda normalen. S krvnimi preiskavami smo dokončno potrdili diagnozo nefrotskega sindroma (proteinurija: beljakovine 7,9 g v 24-urnem urinu,

kar je $500 \text{ mg/m}^2/\text{h}$, hipoalbuminemija: albumini 18 g/L, hiperholesterolemija: celokupni serumski holesterol 14,3 mmol/L). Hemo-gram, C-reaktivni protein (CRP), ionogram in dušični retenti so bili normalni, vključno z vrednostmi komplementa. V urinu je bila prisotna mikrociturija (32 eritrocitov/mm³). V kasnejših urinskih izvidih hematurije nismo več zasledili. Bris žrela na patogene bakterije je bil negativen. UZ preiskava trebuha in sečil je bila normalna, prav tako RTG prsnih organov. Pričeli smo jo zdraviti z metilprednizolonom, ki ga je prejela enkrat dnevno (1 mg/kg). Večkrat je prejela tudi infuzijo humanih albuminov in furosemid. Proteinurija se je ob zdravljenju postopno normalizirala, remisija je nastopila 30. dan. Po petih tednih smo prešli na alternantno zdravljenje, kar pomeni, da je deklica prejela metilprednizolon v odmerku 1 mg/kg vsak drugi dan. Po 4 tednih alternantnega zdravljenja (skupno 9 tednih zdravljenja) smo odmere glukokortikoidov pričeli postopno zniževati.

V naslednjih 12 mesecih je deklica ob zniževanju metilprednizolona prebolela štiri ponovne zagone nefrotskega sindroma, ki so se vsakič pojavili ob prebolevanju akutne okužbe dihal. Remisija je ob vsakem ponovnem zagonu nastopila med 10. in 11. dnem zdravljenja z visokim odmerkom metilprednizolona. Ob 4. zagonu je bila deklica ob sprejemu v bolnišnico prizadeta, somnolentna, subfebrilna, kušingoidnega videza, otekla predvsem okoli oči, gležnjev in pretibialno. Prisotni so bili znaki hipovolemije s tahikardijo in slabo periferno perfuzijo. Žrelo je bilo pordelo, prisotne so bile povečane submandibularne bezgavke. V izvidih je bila povišana serumska koncentracija sečnine ob normalnem kreatininu, prisotni so bili znaki hemo-koncentracije. Serumska koncentracija celokupnega holesterola je bila 7,2 mmol/L in albuminov 17 g/L. Zaradi znakov hipovolemije je 6 dni zapored prejela infuzijo 20% humanih albuminov (1,5 g/kg/dan). Po normalizaciji hipovolemije je redno dobivala tudi furosemid.

Zaradi pogostih ponovnih zagonov oziroma odvisnosti od steroidov smo dodatno uvedli citostatik ciklofosamid, ki ga je uživala v odmerku 1,5 mg/kg telesne teže na dan. Hkrati je bila zdravljena tudi z metilpredni-

zolonom v odmerku 0,5 mg/kg/dan. Po 6 mesecih zdravljenja s ciklofosfamidom in metilprednizolonom je bila še vedno v remisiji. Ciklofosfamid smo po 6 mesecih ukinili zaradi doseženega najvišjega skupnega odmerka. En mesec po ukinitvi ciklofosfamida je še prejemala metilprednizolon v nespremenjenem odmerku. Ker je bila ob tem še vedno v remisiji, smo pričeli odmere metilprednizolona postopno nižati in z zdravljenjem zaključili po osmih mesecih. Dekle od zaključenega zdravljenja pri petih letih do sedaj, ko je stara 22 let, ni imela ponovnih zagonov nefrotskega sindroma.

RAZPRAVLJANJE

NS je posledica različnih bolezenskih stanj, ki povečajo prepustnost glomerulne filtracijske pregrade za beljakovine plazme. Stena glomerulnih kapilar sestoji iz treh slojev (fenestrirane endotelijske celice, glomerulna bazalna membrana, epiteljski podociti), ki selektivno – na osnovi velikosti molekul (npr. imunoglobulini G) in njihovega električnega naboja (npr. albumin) – preprečujejo prestop beljakovin plazme v urin. Proteinurija je tako lahko posledica strukturnih sprememb ali pa izgube negativnega električnega naboja na glomerulni filtracijski pregradi (1). Pri glomerulopatii z minimalnimi spremembami, ki je najpogostejša oblika NS v otroštvu, gre

za izgubo negativnega električnega naboja brez strukturnih sprememb, vidnih s svetlobnim mikroskopom, elektronsko mikroskopsko pa je vidno zlitje nožic podocitov (3).

Klasifikacija nefrotskega sindroma

Večina klasifikacij NS združuje osnovni vzrok in histološko sliko sprememb, vidnih pri ledvični biopsiji (tabela 1). Primarni NS je opredeljen kot NS brez sistemske bolezni (1). Če se NS pojavi v sklopu sistemske bolezni ali je posledica znanega dejavnika (okužbe, zdravila), gre za sekundarni NS. Pri otroku, mlajšem od enega leta, govorimo o kongenitalnem in infantilnem NS, ki je najpogostejše posledica mutacije enega od genov (NPHS1, NPHS2, WT1, LAMB2) za različne beljakovine v steni glomerulnih kapilar (6).

Idiopatski NS je najpogostejša oblika NS v otroštvu. Predstavlja več kot 90 % primerov NS pred 10. letom starosti in 50 % primerov NS po 10. letu starosti (7). Razlikujemo tri histološke oblike idiopatskega NS: glomerulopatijo z minimalnimi spremembami, primarno fokalno segmentno glomerulosklerozo in mezangijski proliferativni glomerulonefritis (tabela 1) (1, 2). Ni povsem jasno, ali te tri histološke oblike predstavljajo različne bolezni ali gre morda za spekter istega bolezenskega procesa (2). 85–90 % otrok z idio-

Tabela 1. Primarni in sekundarni vzroki nefrotskega sindroma v otroštvu (prirejeno po Eddy AA, et al.) (1). GN – glomerulonefritis, NS – nefrotski sindrom.

Primarni nefrotski sindrom	
Glomerulopatija z minimalnimi spremembami	IDIOPATSKI NS
Fokalna segmentna glomeruloskleroza	
Mezangijski proliferativni GN	
Membranoproliferativni GN/mezangiokapilarni GN	
Membranska nefropatija	
Sekundarni nefrotski sindrom	
Sistemske bolezni	Sistemiški eritematozni lupus, purpura Henoch-Schönlein, sladkorna bolezen, sarkoidoza
Okužbe	Hepatitis B in C, HIV, poststreptokokni GN, infekcijski endokarditis
Hematološko-onkološke bolezni	Anemija srpastih eritrocitov, Hodgkinov limfom, levkemije
Zdravila	Nesteroidni antirevmatiki, penicilamin, kaptopril
Drugo	Debelost, nosečnost, Eisenmengerjev sindrom, čebelnji pik, prehranske alergije

patskim NS, mlajših od 6 let, ima histološko sliko glomerulopatije z minimalnimi spremembami. V obdobju adolescence je delež glomerulopatije z minimalnimi spremembami le še 20–30%. Pri starejših otrocih je pogostejša fokalna segmentna glomeruloskleroza (1).

S stališča obravnave otroka z NS je ključno razlikovati idiopatski NS od drugih oblik NS. V prid idiopatskega NS govorijo starost nad 1 leto in pod 6 let, odsotnost hipertenzije, odsotnost hematurije, normalne vrednosti komplementa v serumu in normalno delovanje ledvic (7).

Anamneza

V družinski anamnezi nas zanimajo podatki o ledvičnih in sistemskih boleznih, ki lahko povzročajo NS. V osebni anamnezi je pomemben podatek o prejšnjih ali sočasnih boleznih ter zdravljenih, zunajledvičnih simptomih in znakih (sklepi, izpuščaji), prebolevanju akutnega tonziloфарингитisa ali impetiga, izpostavljenosti okužbi s hepatitisom B, C, HIV (8).

Prva epizoda in kasnejši ponovni zagoni pogosto sledijo okužbam zgornjih dihal (3). To je nazorno prikazano tudi v našem primeru, saj so pri deklci prva manifestacija bolezni in vsi relapsi sledili akutni okužbi dihal.

Klinična slika

Idiopatski NS je pogostejši pri dečkih (2 : 1). Najpogostejše se razvije v starosti 2–6 let. Za bolezen so značilni edemi, ki so sprva blagi in se najprej pojavijo okoli oči. Periorbitalni edemi so prisotni zjutraj, preko dneva splahnijo, čez dan se pojavijo edemi spodnjih okončin. Pojav značilnih edemov smo opazili tudi pri deklici, ki je predstavljena v našem primeru in pripada značilni starostni skupini. Postopno se edemi lahko generalizirajo, lahko nastane ascites in plevralni izliv. Zaradi ascitesa se lahko pojavita dimeljska in popkova kila, otroci so neješčji, razdražljivi, tožijo za bolečinami v trebuhu, lahko imajo drisko. Večji plevralni izliv je lahko vzrok dihalne stiske. Otroci z NS imajo pogosto znižan znotrajžilni volumen, zato lahko ob pregledu najdemo znake hipovolemije (tahikardijo, slabo poljne pulze, podaljšan kapilarni povratek, hladne okončine, oligurijo) (3, 9). Hipovolemija

otroka življenjsko ogroža, zato moramo te znake aktivno iskati in nadzorovati. Hipotenzija je pri otrocih znak že napredovalega šoka (9). V prikazanem primeru je deklica kazala znake hipovolemije ob 4. relapsu. Imela je anamnestične (oligurija), klinične (somnolenca, tahikardija, slabše polnjeni pulzi, podaljšan kapilarni povratek) ter laboratorijske znake hipovolemije (zvišana serumska koncentracija sečnine ob normalnem kreatininu, zvišan hematokrit).

Laboratorijske in slikovne preiskave

Na osnovi anamneze in klinične slike postavljen sum na NS potrdimo ali ovzamemo s pomočjo laboratorijskih preiskav. Pri začetni laboratorijski diagnostiki določimo izločanje beljakovin v urinu (enkratni vzorec urina, 24-urni urin), v serumu določimo elektrolite, kreatinin, sečnino, celokupne beljakovine, albumine, holesterol, komponenti komplemента C3 in C4, protitelesa ANA, titer anti-streptolizinskih O protiteles, protitelesa na hepatitis B, C in HIV. Pri vsakem otroku opravimo tudi UZ trebuha in sečil. Ti testi potrdijo diagnozo, ugotovijo prisotnost morebitnega zmanjšane delovanja ledvic in dajo pomembne podatke o etiologiji nefrotskega sindroma.

Preiskave urina. Določimo izločanje beljakovin – nefrotska proteinurija je pomemben kriterij NS. Pregledamo tudi sediment urina. Hematurija ni značilna za idiopatski NS, pojavlja pa se lahko pri drugih glomerulopatijah, ki povzročajo NS. Prav tako pri idiopatskem NS v urinu ne najdemo eritrocitnih cilindrov (8).

Preiskave krvi. Hipoalbuminemija je eden od potrebnih kriterijev za diagnozo NS in je opredeljena kot serumska koncentracija albumina < 30 g/L (3). Najdemo tudi hipoholesterolemijo. Ledvično delovanje je pri idiopatskem NS normalno, pogosto pa imajo bolniki zaradi hipovolemije zvišano koncentracijo sečnine ob normalni koncentraciji kreatinina (9). Na račun hipovolemije sta pogosto zvišana tudi serumska koncentracija hemoglobina in hematokrit. Anemija ni značilnost idiopatskega NS, pogosta pa je tromboцитоза s številom trombocitov $500\text{--}1000 \times 10^9/\text{L}$.

Hemokoncentracija in trombocitoza sta dejavnika tveganja za trombotične zaplete NS (10).

Določanje komponent komplemента je v pomoč pri razlikovanju primarnega in sekundarnega NS. Za poinfekcijski glomerulonefritis je značilna nizka koncentracija komponente komplemента C3, pri lupusnem nefritisu sta znižani komponenti komplemента C3 in C4, pri idiopatskem NS je vrednost komplemента v serumu normalna. Za izključitev ali potrditev sekundarnega nefrotskega sindroma določimo tudi protitelesa ANA, titer antistreptolizinskih O protiteles, protitelesa na hepatitis B in C ter HIV.

Bris žrela ali impetiginoznih kožnih sprememb na patogene bakterije. Za diagnostiko postreptokoknega glomerulonefritisa.

UZ trebuha, sečil, plevralnega prostora. UZ preiskava nam poleg ocene ledvic omogoča oceno volumnskega stanja bolnika, oceno prisotnosti ascitesa, plevralnega ali perikardialnega izliva. Z njo lahko potrdimo ali izključimo trombotične zaplete NS (3).

Ledvična biopsija. Domnevno diagnozo glomerulopatije z minimalnimi spremembami lahko postavimo glede na anamnestične, klinične in laboratorijske podatke. Več kot 90% bolnikov z glomerulopatijo z minimalnimi spremembami dobro odgovori na zdravljenje z glukokortikoidi. Zaradi teh dveh razlogov pri bolnikih, ki imajo najverjetneje glomerulopatijo z minimalnimi spremembami, pričnemo z zdravljenjem brez predhodne ledvične biopsije. Na ta način se lahko pri 80% otrok z NS, ki so stari od 1 do 10 let, ledvični biopsiji izognemo (8).

Diferencialna diagnoza

Diferencialno diagnostično moramo pomisliti na druge vzroke edemov pri otroku: alergij-

ska reakcija, enteropatija z izgubo beljakovin, okvara jeter, srčno popuščanje, beljakovinska nedohranjenost (3).

Na drugo glomerulno patologijo (in ne glomerulopatijo z minimalnimi spremembami) moramo pomisliti v naslednjih primerih (1, 3):

- starost < 1 leto ali > 10 let,
- pozitivna družinska anamneza,
- znaki zunajledvične prizadetosti (artritis, izpuščaji, anemija),
- arterijska hipertenzija,
- makroskopska hematurija,
- zmanjšano ledvično delovanje,
- aktiven sediment seča (eritrociturija, eritrocitni cilindri),
- znižana koncentracija komponent komplemента.

V našem primeru je imela deklica vse anamnestične, klinične in laboratorijske značilnosti idiopatskega NS. Ob prvem pregledu urina je bila prisotna eritrociturija, kar ni značilnost idiopatskega NS, vendar je le-ta kasneje izzvenela. V literaturi je opisano, da je mikrohematurija prisotna pri 15–20% bolnikov z glomerulopatijo z minimalnimi spremembami, vendar običajno ni perzistentna (8).

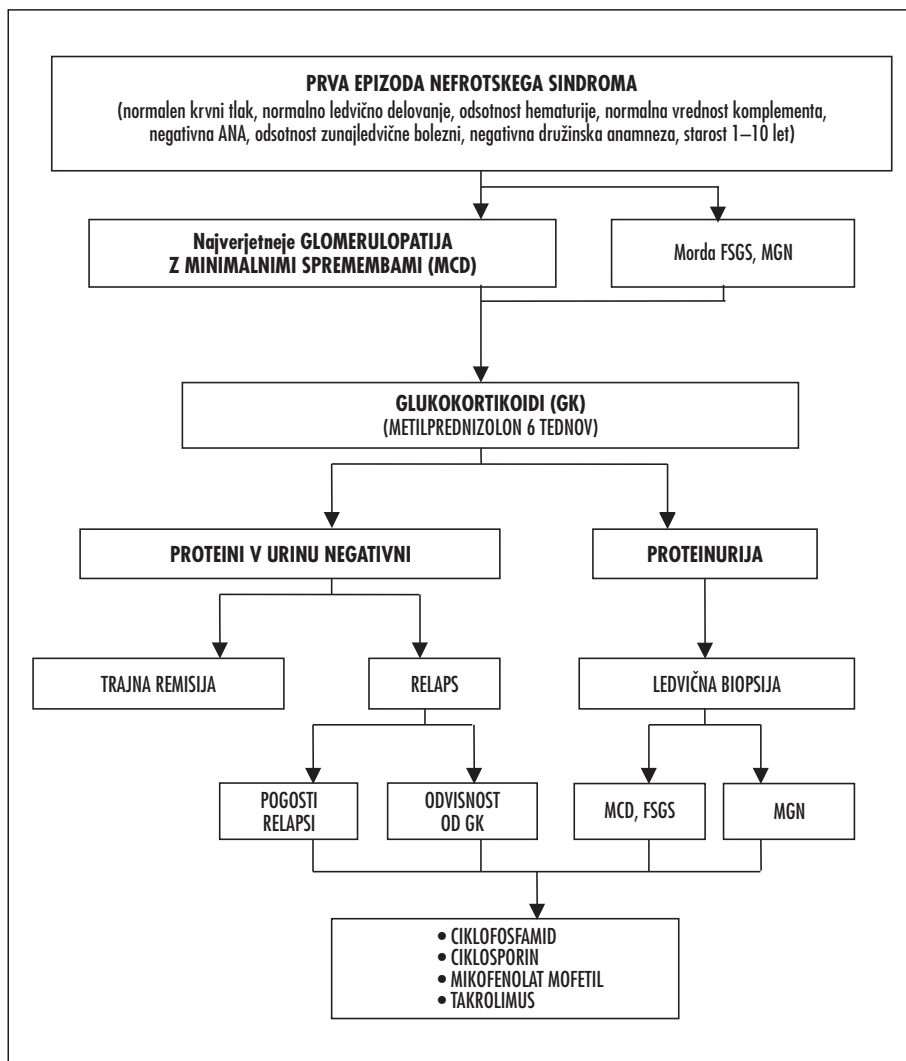
Zdravljenje

1. Zdravljenje z glukokortikoidi. Pogosti izrazi, s katerimi se srečujemo pri zdravljenju NS, so opredeljeni v tabeli 2. Shema zdravljenja idiopatskega NS pri otroku je prikazana na sliki 1.

Otroke s prvo epizodo NS, stare med 1 in 10 let, pričnemo zdraviti z glukokortikoidi brez predhodne ledvične biopsije, ker je najverjetneje, da imajo glomerulopatijo z minimalnimi spremembami. Metilprednizolon

Tabela 2. Pogosti izrazi, s katerimi se srečujemo pri zdravljenju nefrotskega sindroma (8).

Nefrotski sindrom	Edemi, nefrotska proteinurija, hipalbuminemija, hiperlipidemija.
Ponovni zagon	Nefrotska proteinurija, ki traja tri zaporedne dni.
Remisija	Izločanje beljakovin v urinu < 4 mg/m ² /h (24-urni urin) ali beljakovine, negativne/v sledovih pri testiranju s testnimi lističi 3 dni zapored.
Pogosti ponovni zagoni	≥ 2 ponovna zagona v 6 mesecih po prvi remisiji; ≥ 4 ponovni zagoni v 12 mesecih po prvi remisiji.
Odvsnost od glukokortikoidov	Pojav 2 zaporednih zagonov med zdravljenjem z glukokortikoidi ali v 2 tednih po ukinitvi glukokortikoidov.
Neodzivnost na glukokortikoidne	Ni remisije po 4–6 tednih rednega dnevnega zdravljenja z metilprednizolonom.



Slika 1. Shema zdravljenja idiopatskega nefrotskega sindroma pri otroku (8). MCD – glomerulopatija z minimalnimi spremembami (angl. minimal change disease), FSGS – fokalna segmentna glomeruloskleroza, MGN – mezangijski proliferativni glomerulonefritis, GK – glukokortikoidi.

dajemo v odmerku $60 \text{ mg/m}^2/\text{dan}$ (največji odmerek 60 mg/dan) 4–6 tednov (11, 12). Redno spremljamo proteinurijo. Ko je urin 3 dni zapored negativen na beljakovine oz. so le-te prisotne le v sledovih, govorimo o remisiji (tabela 2). Pri veliki večini otrok, ki odgovorijo na zdravljenje z glukokortikoidi, remisija nastopi znotraj 4 tednov od začetka zdravljenja (3). Ob doseženi remisiji preidemo po 4–6 tednih od pričetka zdravljenja na alter-

nantno odmerjanje glukokortikoidov vsak drugi dan, po 4–6 tednih alternantnega zdravljenja glukokortikoide postopno ukinemo. Zdravljenje prve epizode NS naj bi tako skupaj trajalo 4 do 5 mesecev (8, 13). Le približno 15–30% bolnikov, ki odgovorijo na glukokortikoide, doseže trajno remisijo, pri preostalih se bolezen ponavlja (tabela 2). 10–20% bolnikov ima redke ponovne zagone, 30–40% bolnikov, ki so odgovorili na glukokortikoide,

pa ima pogoste ponovne zagone ali pa so od glukokortikoidov odvisni (tabela 2). Ponovne zagone prav tako kot prvo epizodo zdravimo z glukokortikoidi, vendar v tem primeru takoj po doseženi remisiji preidemo na odmerjanje vsak drugi dan za 1–2 meseca, nato pa odmerek postopno zmanjšujemo v naslednjih 1–2 mesecih. Pri nekaterih bolnikih pride do ponovnega zagona ob zniževanju odmerka ali znotraj 14 dni od ukinitve glukokortikoidov. Ti bolniki za vzdrževanje remisije potrebujejo trajno zdravljenje z glukokortikoidi – govorimo o od glukokortikoidov odvisnem NS (tabela 2). Če po 4–6 tednih rednega zdravljenja z glukokortikoidi proteinurija v nefrotskem območju še vedno vztraja, govorimo o NS, ki je neodziven na glukokortikoide (tabela 2). Pri teh bolnikih je indicirana ledvična biopsija (8). Glede na njen izvid se lahko odločamo za različne sheme zdravljenja z drugimi zdravili (ciklofosfamid, ciklosporin, takrolimus, mikofenolat mofetil) (3, 8). Pri bolnikih s pogostimi ponovnimi zagoni in bolnikih, ki so odvisni od glukokortikoidov, lahko nekatera zdravila (npr. ciklofosfamid) uvedemo brez ledvične biopsije. Vedno pa moramo ledvično biopsijo opraviti pred uvedbo ciklosporina ali takrolimusa. Indikacija za zmanjšanje odmerka glukokortikoidov in dodatek drugih zdravil je tudi pojav stranskih učinkov glukokortikoidov (3).

Če pogledamo primer naše bolnice, vidimo, da je imela pogoste ponovne zagone (4 za 12 mesecih). Istočasno je bila od glukokortikoidov odvisna, saj je do vseh ponovitev prišlo ob zniževanju glukokortikoidov. Ponovni zagoni so sledili akutni okužbi dihal, kar je značilnost idiopatskega NS (3). Remisija je ob prvi epizodi NS nastopila pozno (30. dan zdravljenja), ponovitev pa je bila zgodnja (znotraj 6 mesecev od pričetka zdravljenja). Po pregledu literature lahko ugotovimo, da sta pojav remisije kasneje kot v 7–9 dneh in pojav zgodnjega ponovnega zagona napovedna dejavnika za pogoste ponovitve bolezni (14, 15). Ker bi za vzdrževanje remisije potrebovala visok odmerek glukokortikoida ($>0,5$ mg/kg vsak drugi dan), smo se odločili za zdravljenje s ciklofosfamidom, na katerega je odlično odgovorila. Bolniki, ki vsaj delno odgovorijo na začetno zdravljenje z glukokortikoidi, bolj verjetno odgovorijo na zdravljenje z drugimi

zdravili v primerjavi z bolniki brez kakršnega koli odziva na glukokortikoide (8). S stopnjskim pristopom k zdravljenju, ki je prikazan na sliki 1, smo tako pri naši bolnici dosegli dober izid brez ledvične biopsije, ki je invazivna preiskava. Morda bi lahko dosegli nižje število ponovnih zagonov z daljšim zdravljenjem prve epizode in uporabo višjih odmerkov glukokortikoidov. Nekatere študije namreč kažejo, da daljše začetno zdravljenje prve epizode NS zmanjša verjetnost ponovnega zagona bolezni (16, 17). Prav tako naj bi bili relapsi redkejši ob višjih odmerkih glukokortikoidov ob alternantnem zdravljenju (13).

2. Simptomatsko zdravljenje edemov in hipovolemije. Vsem bolnikom z nefrotskim sindromom predpišemo uživanje manj slane hrane in ob normovolemiji zmerno omejimo uživanje tekočin.

Za simptomatsko zdravljenje je ključnega pomena razlikovanje otrok z edemi in normovolemijo ter otrok z edemi in hipovolemijo. Cilj zdravljenja z 20 % humanimi albumini je v teh dveh primerih različen. Pri hipovolemiji infuzija 20 % humanih albuminov poveča cirkulirajoči volumen krvi in izboljša sistemsko perfuzijo. Pri normovolemičnem otroku s hudimi edemi pa infuzija albuminov spodbudi premik tekočine iz intersticijskega v znotrajžilni prostor, s kasnejšim dodatkom furosemida pa tudi diurezo. Pri hipovolemičnem otroku neustrezna uporaba furosemida hipovolemijo poslabša in lahko sproži razvoj šokovnega stanja. Zato je ključna klinična in laboratorijska ocena znotrajžilnega volumna. V primeru hipovolemije svetujemo infuzijo 20 % humanih albuminov v odmerku 1 g/kg telesne teže v 4 urah. Prehitra infuzija poveča verjetnost preobremenitve s tekočino, ki se kaže s hipertenzijo, znaki srčnega popuščanja (polne vratne vene, galopni ritem, povečana jetra) in pljučnim edemom. Ob znakih hipovolemije furosemida ne damo. Če je otrok normovolemičen in ima hude edeme, svetujemo 20 % humane albumine v odmerku 1 g/kg telesne teže v 4-urni infuziji in furosemid intravenozno v odmerku 1 mg/kg po 2 urah infuzije humanih albuminov (9). Blagi edemi so le kozmetično moteči, zato se pri bolnikih z blagimi edemi in normovolemijo ne odločamo za simptomatsko zdravljenje. Zlasti

se izogibamo diuretikom, ki lahko povečajo verjetnost trombemboličnih zapletov.

3. Zdravljenje hiperlipidemije. Svetujemo uživanje manj mastne hrane. Pri otrocih s kroničnim potekom lahko uvedemo zdravljenje s statini (18).

4. Inhibitorji angiotenzinske konvertaze/antagonisti angiotenzinskih receptorjev. Zlasti pri bolnikih, ki so odporni na zdravljenje z glukokortikoidi, lahko proteinurijo zmanjšamo z uporabo ACE inhibitorjev in/ali antagonistov angiotenzinskih receptorjev. Nespecifično zmanjšanje proteinurije zmanjšuje sekundarno poškodbo glomerulov in upočasni napredovanje bolezni (19).

Zapleti

Glavni dve skupini zapletov pri NS v otroštvu so okužbe in trombotični zapleti.

Okužbe. Zaradi izgubljanja imunoglobulinov in properdin faktorja B z urinom, motene celične imunosti, imunosupresivnega zdravljenja ter edemov/ascitesa, ki predstavljajo dobro gojišče za bakterije, so otroci z NS bolj podvrženi okužbam. Najpogostejša okužba je spontani bakterijski peritonitis, lahko pa se pojavijo tudi sepsa, pljučnica, celulitis in okužbe sečil. Ker so zvišana telesna temperatura in klinični znaki okužbe ob zdravljenju z glukokortikoidi lahko minimalni, je potrebna posebna pozornost in zgodnja uvedba antibiotičnega zdravljenja. Za otroke z NS se priporoča dodatno cepljenje proti pnevmokoku, noricam in gripi. Cepljenja naj se opravi, ko je bolezen v remisiji. Če pride pri otroku z NS, ki še ni prebolel noric, do stika z noricami, svetujejo zaščito z varicela-zoster imunoglobulini znotraj 72 ur od stika.

Trombotični zapleti. Ti zapleti se pojavijo pri 2–5 % otrok z NS (tromboza ledvične vene, pljučna embolija, tromboza sagitalne gaga sinusa, tromboza ob žilnih katetrih). Hiperkoagulabilnost je posledica zvišanih protrombotičnih dejavnikov (fibrinogen, trombocitov, hemokonzentracija, imobilizacija) in znižanih fibrinolitičnih dejavnikov (izguba antitrombina III, proteinov S in C z urinom). Antikoagulantna zaščita se priporoča le ob podatku o predhodnem trombotičnem dogodku.

Napoved izida

Najpomembnejši prognostični dejavnik pri otrocih z idiopatskim NS je odziv na glukokortikoide.

Večina otrok z idiopatskim NS odgovori na zdravljenje z glukokortikoidi. Večina teh otrok ima sicer ponovitve, ki pa so sčasoma vse redkejša, in ti otroci običajno ne razvijejo kronične ledvične bolezni (1, 3).

Otroci, ki ne odgovorijo na zdravljenje z glukokortikoidi, imajo v večini primerov histološko sliko fokalne segmentne glomeruloskleroze. Ti otroci pogosto razvijejo napredujočo kronično ledvično bolezen, ki zahteva nadomestno zdravljenje z dializo ali presaditvijo ledvic. Pri bolnikih s fokalno segmentno glomerulosklerozo se v 30–50 % bolezni ponovi na presajeni ledvici (1, 3, 20).

ZAKLJUČEK – KLJUČNO SPOROČILO

- Diagnozo NS postavimo, kadar so prisotni edemi, nefrotska proteinurija, hipoalbuminemija in hiperlipidemija.
- NS je posledica poškodbe glomerulne filtracijske pregrade, ki postane bolj prepustna za beljakovine plazme.
- Najpogostejša oblika NS v otroštvu je idiopatski NS s tremi različnimi histološkimi slikami, med katerimi je zlasti pri otrocih, mlajših od 6 let, najpogostejša glomerulopatija z minimalnimi spremembami.
- Pri obravnavi otroka z NS ne smemo pozabiti, da je znotrajžilni volumen pogosto znižan, zato moramo aktivno iskati znake hipovolemije in se izogibati agresivni stimulaciji diureze.
- Prisotnost hematurije, zvišanega krvnega tlaka, zmanjšane delovanja ledvic, zunaj ledvične prizadetosti in pozitivne družinske anamneze govori v prid glomerulne patologije, ki ni idiopatski NS.
- Diferencialno diagnostično moramo pomisliti na druge bolezni, ki se kažejo z edemi.
- Pri otrocih z veliko verjetnostjo glomerulopatije z minimalnimi spremembami napravimo terapevtski poskus z glukokortikoidi in se tako večinoma izognemo ledvični biopsiji.

- Večina otrok z idiopatskim NS odgovori na zdravljenje z glukokortikoidi in ima kljub pogostim ponovnim zagonom dobro dolgoročno napoved izida bolezni.
- 10 % otrok z idiopatskim NS je odpornih na zdravljenje z glukokortikoidi. Ti otroci imajo večjo verjetnost razvoja kronične ledvične bolezni.

LITERATURA

1. Eddy AA, Symons JM. Nephrotic syndrome in childhood. *Lancet*. 2003; 362 (9384): 629–39.
2. Schachter AD. The pediatric nephrotic syndrome spectrum: clinical homogeneity and molecular heterogeneity. *Pediatr Transplant*. 2004; 8 (4): 344–8.
3. Vogt BA, Avner ED. Conditions particularly associated with proteinuria. In: Behrman RE, Kliegman RM, Jenson HB, et al, eds. *Nelson textbook of pediatrics*. 17th ed. Philadelphia: Saunders; 2004. p. 1751–7.
4. Hogg RJ, Portman RJ, Milliner D, et al. Evaluation and management of proteinuria and nephrotic syndrome in children: recommendations from a pediatric nephrology panel established at the National Kidney Foundation conference of proteinuria, albuminuria, risk, assessment, detection, and elimination (PARADE). *Pediatrics*. 2000; 105 (6): 1242–9.
5. Hodson EM, Alexander SI. Evaluation and management of steroid-sensitive nephrotic syndrome. *Curr Opin Pediatr*. 2008; 20 (2): 145–50.
6. Hinkes BG, Mucha B, Vlangos CN, 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 (4): e907–19.
7. 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 (2): 159–65.
8. Hochberg Z, Zelikovic I, Eisenstein I. *Practical algorithms in pediatric nephrology*. Haifa: Karger; 2008.
9. Reid CJ, Marsh MJ, Murdoch IM, et al. Nephrotic syndrome in childhood complicated by life threatening pulmonary oedema. *BMJ*. 1996; 312 (7022): 36–8.
10. Kerlin BA, Blatt NB, Fuh B, et al. Epidemiology and risk factors for thromboembolic complications of childhood nephrotic syndrome: a Midwest Pediatric Nephrology Consortium (MWPNC) study. *J Pediatr*. 2009; 155 (1): 105–10.
11. Ekka BK, Bagga A, Srivastava RN. Single-versus divided-dose prednisolone therapy for relapses of nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol*. 1997; 11 (5): 597–9.
12. Hodson EM, Knight JF, Willis NS, et al. Corticosteroid therapy in nephrotic syndrome: a meta-analysis of randomised controlled trials. *Arch Dis Child*. 2000; 83 (1): 45–51.
13. Bagga A, Mantani M. Nephrotic syndrome in children. *Indian J Med Res*. 2005; 122 (1): 13–28.
14. Yap HK, Han EJ, Heng CK, et al. Risk factors for steroid dependency in children with idiopathic nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol*. 2001; 16 (12): 1049–52.
15. Constantinescu AR, Shah HB, Foote EF, et al. Predicting first-year relapses in children with nephrotic syndrome. *Pediatrics*. 2000; 105 (3 Pt1): 492–5.
16. Filler G, Young E, Geier P, et al. Is there really an increase in non-minimal change nephrotic syndrome in children? *Am J Kidney Dis*. 2003; 42 (6): 1107–13.
17. Bonilla-Felix M, Parra C, Dajani T, et al. Changing patterns in the histopathology of idiopathic nephrotic syndrome in children. *Kidney Int*. 1999; 55 (5): 1885–90.
18. Holmes KW, Kwiterovich PO Jr. Treatment of dyslipidemia in children and adolescents. *Curr Cardiol Rep*. 2005; 7 (6): 445–56.
19. Chandar J, Abitol C, Montane B, et al. Angiotensin blockade as sole treatment for proteinuric kidney disease in children. *Nephrol Dial Transplant*. 2007; 22 (5): 1332–7.
20. Schachter AD, Harmon WE. Single-center analysis of early recurrence of nephrotic syndrome following renal transplantation in children. *Pediatr Transplant*. 2001; 5 (6): 406–9.

Prispelo 9. 9. 2009