

Pregledni članek / Review article

OBRAVNAVA OTROK Z AKUTNIM NEFRITIČNIM SINDROMOM

EVALUATION OF THE CHILD WITH ACUTE NEPHRITIC SYNDROME

N. Battelino, M. Kopač, R. Rus, G. Novljan, A. Meglič, T. Kersnik Levart

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

IZVLEČEK

V preglednem članku najprej predstavljamo osnovne pojme in opredeljujemo akutni nefritični sindrom. Sledi predstavitev glomerulonefritisov in glomerulopatij, ki se v prvi vrsti klinično izražajo z nefritičnim sindromom. Opisujemo patogenezo proliferacijskih glomerulonefritisov, klinično sliko in laboratorijske izvide pri nefritičnem sindromu, vključno z opisom najpogostejših tovrstnih glomerulonefritisov v otroškem obdobju. Nazorno predstavljamo tudi obravnavo otroka z akutnim nefritičnim sindromom ter zdravljenje.

Ključne besede: otroci, akutni nefritični sindrom, proliferacijski glomerulonefritisi.

ABSTRACT

In the review article the authors describe the basic terminology and define the acute nephritic syndrome in children. Glomerulonephritides and glomerulopathies, which basically present with a clinical picture of the acute nephritic syndrome, are presented. The pathogenesis of proliferative glomerulonephritides, the clinical picture and laboratory findings in the acute nephritic syndrome and the commonest glomerulonephritides in childhood are described. Finally, the authors present the evaluation of the child with acute nephritic syndrome and its treatment.

Key words: children, acute nephritic syndrome, proliferative glomerulonephritides.

UVOD

Glomerulonefritis (GN) je vnetje ledvic, ki se dogaja predvsem v ledvičnem telescu ali samo v njem. Poznamo primarne GN, GN v sklopu sistemskih bolezni in GN, ki so posledica drugih bolezni. Klinično se GN kažejo s spektrom kliničnih sindromov,

ki pa pogosto niso dovolj značilni, da bi lahko le na njihovi osnovi natančno opredelili posamezno obliko bolezni (1).

Na enem koncu spektra so klinični sindromi z vedečo eritrociturijo do polno razvitega **akutnega nefritičnega sindroma** (oligurija z azotemijo, edemi,

hipertenzija, hematurija, pogosto tudi proteinurija), sindrom kroničnega GN in sindrom hitro napredujočega glomerulonefritisa (HNGN). Njihovo histopatološko ozadje so praviloma različne oblike proliferacijskega GN. Pri njih pogosto ugotovimo tudi eksudacijski vnetni odziv, nekrozo glomerulnih kapilarnih zank in prehod v glomerulosklerozo (2, 3). Zanje je značilen t. i. aktivni urinski sediment, ki praviloma vsebuje eritrocite, eritrocitne in druge cilindre, levkocite in različne stopnje proteinurije.

Na drugem koncu spektra so sindromi z vodečo proteinurijo do polno razvitega **nefrotskega sindroma** (4). Njihovo histopatološko ozadje so praviloma ne-proliferacijske oblike GN, pri katerih gre za hudo difuzno povečano prepustnost glomerulne filtracijske pregrade, predvsem za beljakovine. Ta je posledica okvare podocitov, biokemijskih in fizikalnih sprememb glomerulne bazalne membrane (GBM) ter skleroze glomerulov. Zanje je značilen t. i. prazen urinski sediment, to je sediment, ki je brez celic ali pa jih je zelo malo.

Poleg izoliranega nefritičnega sindroma ali nefrotskega sindroma se nekatere oblike GN izražajo tudi s kombinirano klinično sliko nefritičnega in nefrotskega sindroma. Celo histopatološko enaka oblika GN poteka z različno klinično sliko nefritičnega ali nefrotskega sindroma.

V prispevku se osredotočamo na nefritični sindrom in tiste oblike glomerulonefritisa, ki jih sindrom klinično opredeljuje in se izražajo s hematurijo, z oligurijo, azotemijo, arterijsko hipertenzijo, lahko pa tudi z edemi in s proteinurijo.

OPREDELITEV OSNOVNIH POJMOV

Hematurija je prisotnost krvi v urinu. S preštevanjem celic na mrežici z utori ugotavljamo izvid: pozitiven izvid je več kot 10 eritrocitov/mm³. Če celice preštevamo v komori, je pozitiven izvid več kot 5 eritrocitov v vidnem polju mikroskopa z veliko povečavo (5, 6).

Oligurija je bolezensko stanje, pri katerem nastane manj kot 1 ml/kg/h urina pri dojenčkih in manj kot 0,5 ml/kg/h urina pri otrocih. Pri odraslih je ta meja manj kot 500 ml urina na dan (1).

Edem je nabreklina kože ali organa zaradi nabiranja tekočine (7).

Arterijska hipertenzija je vrednost sistolnega in/ali diastolnega tlaka, ki je nad 95. percentilom za starost, spol in višino ter izmerjena ob vsaj treh različnih priložnostih (8).

Proteinurija je povečano izločanje beljakovin v urinu. O povečanem izločanju beljakovin govorimo, če otrok z urinom izloči več kot 100 mg/m²/dan ali več kot 4 mg/m²/uro. Če količina izločenih beljakovin preseže 1000 mg/m²/dan ali 40 mg/m²/uro, govori-mo o proteinuriji v nefrotskem območju (9).

Samostojni ali izolirani GN je oblika GN, ki je omejena na ledvice. V strokovni literaturi zanj večinoma uporabljamo poimenovanje **primarni GN** (1, 10).

GN v sklopu sistemskih bolezni je GN, pri katerem je prizadetost ledvic ena od manifestacij osnovne bolezni. Ledvice so lahko prizadete v v sklopu sistemskih bolezni, kot je sistemski eritematozni lupus (SLE). Govorimo o lupusnem GN, ki nastane po enakih patogenetskih mehanizmi kot ostale bolezenske spremembe v večini drugih organov pri tej bolezni. Lupusni GN je značilen sestavni del te avtoimunske sistemske bolezni. V literaturi za opis prizadetosti ledvic v sklopu sistemskih bolezni pogosto uporabljajo poimenovanje **sekundarni GN** (1, 10).

GN, ki je posledica neke druge primarne bolezni je GN, pri katerem je prizadetost ledvic posledica druge bolezni, kot je npr. streptokokna angina s postreptokoknim oziroma poinfekcijskim GN. V tem primeru je ustreznejše poimenovanje **sekundarni GN** (1, 10).

OPREDELITEV NEFRITIČNEGA SINDROMA

Nefritični sindrom je klinična predstavitev bolezni ledvic, ki jo označujejo **hematurija, oligurija, edemi, arterijska hipertenzija** in **proteinurija** (1).

GLOMERULONEFRITISI IN GLOMERULOPATIJE, KI SE PRVENSTVENO KLINIČNO IZRAŽAJO Z NEFRITIČNIM SINDROMOM

Osnova nefritičnega sindroma so glomerulne bolezni, ki jih praviloma uvrščamo v skupino proliferacijskih GN. Histološko gre pri tej obliki GN za prisotnost vnetnih celic, eksudacijskega vnetnega odziva, nekrozo glomerulnih kapilarnih zank, lahko glomeruloskleroza, ter izrazit vnetni odziv, ki je povezan s posledičnimi večžariščnimi mikroskopskimi in submikroskopskimi okvarami v glomerulni filtracijski pregradi. Poleg proliferacijskih GN, ki so lahko **primarne** in **GN v sklopu sistemski bolezni**, se lahko s polno ali delno razvitim nefritičnim sindromom izrazijo tudi nekatere **nevnene dedne glomerulne bolezni** (*Shema 1*) (10).

Shema 1. Glomerulonefritisi in glomerulopatije, ki se prvenstveno izražajo s klinično sliko nefritičnega sindroma.

Figure 1. Glomerulonephritis and glomerulopathies presenting primarily as nephritic syndrome.

Primarni (samostojni/izolirani) proliferacijski GN:

- endokapilarni proliferacijski in eksudacijski GN (postinfekcijski GN);
- mezangijski proliferacijski GN (IgA-GN);
- mezangiokapilarni proliferacijski (membranoproliferacijski) GN;
- ekstrakapilarni proliferacijski polmesečasti (nekrotizirajoči) GN (če je prizadetih več kot 50 % polmesecev, govorimo od difuznem polmesečastem GN, ki se klinično praviloma izrazi kot hitro napredujoči GN).

GN v sklopu sistemskih imunskih bolezni:

- sistemske avtoimunske vezivnotkivne bolezni (sistemski eritematozni lupus ipd.);
- sistemski vaskulitis (Henoch-Schönleinova purpura (HSP), ANCA-pozitivni mikroskopski poliangiitis, Wegenerjeva granulomatoza ipd.);
- Goodpasturjev sindrom (anti-GBM).

Nevnetne glomerulne bolezni:

- dedne bolezni (Alportov sindrom, benigna familiarna hematurija, Fabryjeva bolezen ipd.).

PATOGENEZA PROLIFERACIJSKIH GLOMERULONEFRITISOV

Glede na dostopne dokaze so proliferacijski GN najverjetneje posledica imunskega odgovora organizma na najrazličnejše vzročne dejavnike. Imunski odgovor aktivira sekundarne mehanizme, torej zaporedje bioloških procesov v telesu (npr. aktivacijo komplementa, mobilizacijo levkocitov, sproščanje rastnih faktorjev in citokinov), ti pa povzročijo vnetje in poškodbo glomerulov (10).

Imunski mehanizem. Različni dejavniki povzročijo v telesu humoralni imunski odgovor (tvorbo protiteles). Ta povzroči tvorbo kompleksa antigen-protiteles (imunski kompleksi) in odlaganje teh v glomerulih, kjer se aktivira komplement. Pri večini okvar je odlaganje imunskih kompleksov aktiven proces, pri katerem se protitelesa *in situ* vežejo na antigene v glomerulih (antigeni so lahko strukturne komponente glomerulov ali antigeni, ki so se "ujeli" ali odložili v glomerulih, npr. pri postinfekcijskem glomerulonefritisu, IgA-nefropatiji, lupusnem nefritisu, membranoproliferativnem GN in nekaterih oblikah hitronapredujočega GN). Drugi možni mehanizem za odlaganje imunskih kompleksov je pasivni proces odlaganja krožečih imunskih kompleksov v glomerulih.

Sekundarni mehanizmi. Primarni imunološki patološki proces aktivira druge sisteme, ki prispevajo k vnetnemu odgovoru glomerulov. Aktivirani sekundarni mehanizmi so:

- komplement;
- sistem strjevanja krvi;
- mobiliziranje levkocitov;
- izločanje vazoaktivnih molekul, citokinov, rastnih faktorjev in prostaglandinov iz poškodovanih glomerulnih celic.

KLINIČNA SLIKA IN LABORATORIJSKI IZVIDI PRI NEFRITIČNEM SINDROMU

Klinično lahko pri posameznem bolniku najdemo polno ali le delno izražen nefritični sindrom. Ključne najdbe so **hematurija**, ki je lahko makroskopska ali mikroskopska, manjša produkcija urina – od **oligurije** do **anurije**, **edemi**, **arterijska hipertenzija** in **proteinurija**. Skupna značilnost je značilen *aktivni* urinski sediment, ki praviloma vsebuje eritrocite, eritrocitne in druge cilindre, levkocite in različne stopnje proteinurije (2, 3), sicer pa je klinična slika v veliki meri odvisna od vzroka oziroma bolezni, ki je pripeljala do nefritičnega sindroma. V nadaljevanju navajamo klinične in laboratorijske značilnosti najpogostejših oblik glomerulonefritisa v otroštvu.

Akutni postinfekcijski glomerulonefritis

Akutni postinfekcijski GN (APIGN) se lahko pojavi v kateri koli starosti, najpogosteje med 2. in 15. letom, ter nekoliko pogosteje pri dečkih kot pri deklicah (11 – 14). V več kot 90 % primerov APIGN sledi okužbi zgornjih dihal ali kože z beta-hemolitičnim streptokokom, zato pogosto uporabljamo tudi poimenovanje akutni poststreptokokni GN (APSGN). Manj pogosto APIGN povzročajo druge okužbe z nekaterimi virusi in bakterijami.

Histopatološko gre za endokapilarni proliferacijski in eksudacijski GN z značilnim elektronskomikroskopskim in imunohistološkim izvidom odlaganja komponente C3 komplementa in imunoglobulinov v steni glomerulnih kapilar (10).

APSGN se navadno prične 7–14 dni po akutni okužbi zgornjih dihal, lahko pa šele več kot 6 tednov po okužbi kože z beta-hemolitičnim streptokokom. Včasih primarna okužba mine klinično nemo. Klinična slika APIGN je različna in se spreminja od delno do polno izraženega nefritičnega sindroma, odvisno od stopnje prizadetosti ledvic. Običajno se pojavijo naslednji znaki: oligurija, blagi periorbital-

ni in pretibialni edemi ter hematurija in proteinurija z blago prizadetostjo ledvične funkcije. Pri več kot 50 % otrok je prisotna makrohaturija s temnorjavim urinom (barva Coca-Cole ali pravega čaja). V nekaterih primerih je prisotna pomembna levkociturija. Pogosto sta prisotni ledvena bolečina in slabost. V redkih primerih lahko pride do hude hipertenzije ali celo do hipertenzivne krize. Redki, vendar možni pojavi obliki APIGN sta tudi nefrotski sindrom in akutna ledvična odpoved, ki zahteva nadomestno zdravljenje. Značilna laboratorijska značilnost je znižana vrednost komplementa, zlasti komponente C3, ki se praviloma v 6 tednih povsem normalizira. APIGN večina otrok preboli v 2–3 mesecih brez trajnih posledic (15).

IgA-glomerulonefritis

Med samostojnimi GN pri nas in v številnih drugih predelih sveta je daleč najpogostejši IgA-GN (16–18). V osnovi gre za kronični GN, ki se lahko pokaže pri kateri koli starosti, vrh pa doseže v 2.–3. desetletju. Moški so prizadeti pogosteje kot ženske: razmerje je 2–6 : 1 v prid moških (16).

Bolniki z IgA-nefropatijo najpogosteje (40–50 %) obiščejo zdravnika zaradi ene ali več epizod makrohaturije, ki se pojavi med akutno okužbo zgornjih dihal in praviloma mine v 2–4 dneh. V 30–40 % se nefropatija IgA izrazi kot naključno ugotovljena mikrohaturija s pridruženno proteinurijo ali brez nje ali kot izolirana blaga proteinurija. Pri manj kot 10 % bolnikov se razvije nefrotski sindrom ali pa polno izraženi nefritični sindrom z akutno ledvično odpovedjo. Približno 5 % bolnikov ima ob odkritju bolezni že kronično ledvično bolezen. Ob odkritju bolezni je lahko prisotna tudi arterijska hipertenzija (17). Včasih je IgA-GN veljal za benigno bolezen, vendar so dolgoročne raziskave pokazale, da to nikakor ni res, saj kar pri tretjini bolnikov ledvična bolezen napreduje in v 20 letih pripelje do končne ledvične odpovedi (10). Hitrost napredovanja je odvisna od nekaterih kliničnih in histopatoloških napovednih kazalnikov. Klinični kazalniki so arterijska

hipertenzija, stopnja proteinurije in hiperlipidemija, medtem ko so polmeseci in glomeruloskleroza slabi histopatološki napovedniki bolezni.

Za potrditev diagnoze IgA-GN ni specifičnega serološkega označevalca. Serumska koncentracija IgA je nespecifičen laboratorijski kazalnik in je lahko povišana pri 30–50 % odraslih in le 8–16 % otrok z IgA-GN (18). Pri teh bolnikih je značilna normalna vrednost serumske aktivnosti komplementa, vključno s koncentracijo frakcije C3. Diagnozo IgA-GN potrdimo le z ledvično biopsijo, s katero najdemo praviloma mezangijski proliferacijski GN z značilnimi prevladujočimi mezangijskimi depoziti IgA (10). Difuzni mezangijski depoziti IgA so prisotni tudi pri drugih boleznih, tako da potrdimo IgA-GN z izključitvijo slednjih (Henoch-Schönleinova purpura, sistemski eritematozni lupus ipd.).

Glomerulonefritis v sklopu Henoch-Schoenleinove purpure

Henoch-Schoenleinova purpura (HSP) je najpogostejši sistemski vaskulitis v otroški dobi. Najpogoste se pojavlja med 4. in 6. letom starosti, manj pogosto prej in kasneje v otroštvu, še redkeje v odrasli dobi (17). Običajno se bolezen začne s tipičnim purpurnim izpuščajem (na dorzalni strani nog in v predelu glutealnih mišic), lahko z gastrointestinalnimi simptomi ali z artritisom. V začetku je urin lahko normalen tudi pri tistih bolnikih, ki kasneje razvijejo klinično sliko hudega nefritisa. GN v sklopu HSP se pojavi pri 20–40 % bolnikov in se lahko razvije šele takrat, ko se vse ostale klinične manifestacije HSP že popravijo, zato je za vse otroke, ki prebolijo HSP, zelo pomembno, da vsaj 2 meseca po začetku bolezni tedensko pregledujemo urin.

Diagnozo HSP sicer postavimo klinično in sloni na prepoznavi tipičnih kliničnih znakov HSP ter kliničnih in laboratorijskih znakov nefritisa. Ledvična biopsija je indicirana le pri bolnikih s hudim nefritisom, pri katerih pričakujemo, da bodo potrebovali specifično zdravljenje. Histopatološko gre podobno

kot pri glomerulopatiji IgA, za mezangijski proliferacijski GN z značilnimi prevladujočimi mezangijskimi depoziti IgA, pri čemer imajo bolniki z GN v sklopu HSP pogosteje prisotne polmesece (10). Bistvena razlika med IgA-GN in GN v sklopu HSP je, da je IgA-GN kronična bolezen, ki ima lahko zagon in napreduje v ledvično odpoved, medtem ko je GN v sklopu HSP praviloma akutna bolezen z glomerularnimi spremembami, ki po začetku bolezni praviloma ne napredujejo. Pri večini bolnikov z GN v sklopu HSP je tako praviloma napoved izida bolezni dobra, vendar je odvisna od resnosti glomerularnih sprememb ob začetku bolezni. Slaba napovedna dejavnika pri GN v sklopu HSP sta huda histološka prizadetost in nefrotski sindrom.

Membranoproliferativni ali mezangiokapilarni glomerulonefritis

Membranoproliferativni GN (MPGN) ali mezangiokapilarni GN diagnosticiramo na osnovi značilne histopatološke slike, ki je enotna heterogeni skupini ledvičnih bolezni. Svetlobnomikroskopsko gre za značilno hipercelularnost mezangija, endokapilarno proliferacijo ter nastanek dvojne membrane vzdolž stene glomerulnih kapilar. Te spremembe so posledica odlaganja imunoglobulinov in/ali komponent komplementa v mezangiju ali vzdolž sten glomerulnih kapilar.

Na osnovi elektronskomikroskopskih preiskav MPGN tradicionalno delimo v 3 podtipi (10):

1. **MPGN tipa I:** diskretni imunski depoziti v mezangiju in subendoteltnem prostoru, podobno kot pri nefritisu SLE – odloženi imunski kompleksi;
2. **MPGN tipa II** (bolezen gostih depozitov): gosti depoziti vzdolž glomerulne bazalne membrane, tubulov in Bowmanove kapsule.
3. **MPGN tipa III:** podobno kot MPGN I, poleg subendoteltnih so prisotni tudi subepitelni depoziti.

Nova klasifikacija deli MPGN na osnovi etiopatogeneze na (19):

1. **Imunskokompleksno posredovani MPGN** (nastane pri odlaganju krožečih imunskih komple-

ksov v glomerulih kot pri kroničnih okužbah, avtoimunskih boleznih in paraproteinemijah zaradi monoklonalnih gamopatij).

2. **Komplementno posredovani MPGN** (nastane zaradi disregulacije alternativne poti komplementnega sistema, ki je lahko pridobljena zaradi protiteles proti proteinom komplementa ali prirojena zaradi mutacij genov, ki kodirajo proteine komplementa) (20, 21).

MPGN se lahko pojavi pri kateri koli starosti, najpogosteje pri starejših otrocih in mladostnikih. Bolezen ugotavljamo pri 7–10 % bolnikov, pri katerih smo opravili biopsijo ledvic (22 – 25) in je na 3.–4. mestu, ko govorimo o končni odpovedi ledvic zaradi primarnih GN (23, 26).

Klinična slika MPGN je lahko zelo raznolika – od asimptomatske hematurije in proteinurije, akutnega nefritičnega sindroma, nefrotskega sindroma, kronične ledvične bolezni do hitro napredujočega GN. Klasična klinična slika MPGN je nefritično-nefrotski sindrom.

Laboratorijsko je za MPGN značilno vztrajajoče znižanje aktivnosti komplementnega sistema, zlasti po alternativni poti, in znižanje koncentracij posameznih komponent komplementa, zlasti C3 in C4 pri imunskokompleksno posredovanem MPGN, in zgolj frakcije C3 pri komplementno posredovanem MPGN (27). Pri imunskokompleksno posredovanem MPGN moramo z ustreznimi laboratorijskimi preiskavami izključiti ali potrditi okužbo, avtoimunsko bolezen in monoklono gamopatijo. Pri komplementno posredovanem MPGN so potrebne natančne preiskave alternativne poti komplementa, vključno z določitvijo protiteles proti posameznim komponentam komplementa in molekularnogenetske preiskave za ugotavljanje mutacij na posameznih genih, ki kodirajo proteine komplementnega sistema.

Hitronapredujoči glomerulonefritis

Hitronapredujoči GN (HNGN) ali polmesečasti GN je po definiciji klinično bolezensko stanje, za

katero sta značilna hitro slabšanje ledvične funkcije in prisotnost polmesecev, ki prizadenejo vsaj 50 % ledvičnih telescev v primernem biopsijskem vzorcu (28 – 30). Meja 50 % ni povsem toga, saj tako kot HNGN poteka tudi GN, ki ima prisotnih manj kot 50 % s polmeseči prizadetih ledvičnih telescev. Vsi zgoraj omenjeni samostojni GN (APIGN, IgA-GN, GN v sklopu HSP, MPGN) kot tudi GN v sklopu sistemskih bolezni (SLE, anti GBM GN) lahko potekajo kot HNGN.

Pri bolnikih s HNGN pride do napredujoče okvare ledvičnega delovanja v relativno kratkem času (v nekaj dneh, tednih ali mesecih). HNGN ni ena sama bolezenska entiteta. Polmeseči so lahko posledica različnih nespecifičnih poškodb glomerulov zaradi različnih vzrokov. Nastanejo v Bowmanovem prostoru okrog glomerulnih kapilar in so najprej sestavljeni iz infiltrirajočih makrofagov ter proliferirajočih glomerulnih epitelnih celic. Kasneje se organizirajo v fibroepitelne polmesece in v končni fazi v fibrozne polmesece. Hudo poškodovani glomeruli lahko v končni fazi napredujejo do globalne skleroze.

Klinična slika HNGN je različna: od asimptomatske proteinurije in hematurije ter blago povišanih vrednosti dušičnih retentov v začetni fazi bolezni do življenje ogrožujoče ledvične odpovedi ali hipertenzivne krize v napredovali fazi bolezni. Pogosto so prisotne nefritične komponente (hipertenzija, oligurija, hematurija) ali celo nefrotski sindrom. Ledvična odpoved s potrebo po dializi je lahko začetni simptom ali pa se razvije v nekaj dneh ali tednih.

Zgodnje diagnosticiranje z ledvično biopsijo, s serološkim testiranjem in čim prejšnjim začetkom ustreznega zdravljenja so izrednega pomena, da lahko stopnjo nepovratne poškodbe ledvic zmanjšamo na najmanjšo mero. Kljub agresivnemu zdravljenju pa lahko približno polovica prizadetih otrok razvije končno stopnjo kronične ledvične bolezni.

OBRAVNAVA OTROKA Z AKUTNIM NEFRITIČNIM SINDROMOM

Zdravnik pediater na primarni ravni mora ob kliničnem sumu na morebitni akutni nefritični sindrom odvzeti anamnezo, opraviti natančen klinični pregled, otroku izmeriti krvni tlak, ovrednotiti serumsko koncentracijo dušičnih retentov ter opraviti osnovno analizo urina, vključno s pregledom urinskega sedimenta. Ob potrditvi akutnega nefritičnega sindroma svetujemo napotitev na nadaljno obravnavo h pediatru – nefrologu.

Osnovna obravnava pri pediatru nefrologu obsega:

- poglobljeno anamnezo;
- natančen klinični status;
- ovrednotenje krvnega tlaka;
- ultrazvočno preiskavo (UZ) trebuha;
- analizo celotnega hemograma (za izključitev HUS);
- analizo urina, vključno z analizo urinskega sedimenta;
- ionogram, sečnino, kreatinin, albumin, celokupne beljakovine;
- ovrednotenje proteinurije (indeks protein/kreatinin v enkratnem vzorcu seča ali določitev količine beljakovin v 24-urnem zbirku seča);
- bris žrela na patogene bakterije;
- titri antistreptokoknih protiteles;
- komplement (CH 50, C3, C4).

Ob anamnezi o predhodni streptokokni ali drugi okužbi je ob povišanem titru antistreptolizinskih protiteles in nizki koncentraciji komponente C3 komplementa najverjetnejša diagnoza APIGN.

Razširjene preiskave (če menimo, da ne gre za APIGN):

- Spremljamo ionogram ter serumsko koncentracijo sečnine, kreatinina, albuminov in celokupnih beljakovin.
- Opravimo serološke preiskave na hepatitis B, hepatitis C in morebitne druge okužbe.

- Izvedemo razširjene preiskave alternativne poti aktivacije komplementnega sistema (C1–C9, C5–9 litični kompleks, faktor, H, I, B, MCP, antifaktor, H, I, B, MCP, C3 nefritični faktor).
- Opravimo testiranja: ANA, anti DNA, AcL, anti beta 2 GPI, lupusni anticoagulant.
- Določimo ANCA in anti GBM.
- Določimo anti C1q.
- Opravimo ledvično biopsijo.

Dokončno diagnozo postavimo na podlagi klinične slike, izvidov laboratorijskih preiskav in histopatoloških izsledkov ledvične biopsije.

ZDRAVLJENJE AKUTNEGA NEFRITIČNEGA SINDROMA

Zdravljenje nefritičnega sindroma je **simptomatsko in usmerjeno**.

Simptomatsko zdravljenje akutnega nefritičnega sindroma je zdravljenje simptomov in obsega primeren vnos tekočin, ki je odvisen od trenutne tekočinske bilance. Za spodbujanje diureze je včasih potrebno jemanje diuretikov (furosemid), ki so praviloma tudi prvo zdravilo pri zdravljenju arterijske hipertenzije. Če na ta način ne dosežemo nadzora nad krvnim tlakom, uporabimo še druga zdravila – inhibitorje ACE, blokatorje ARB ipd. Simptomatsko zdravimo tudi morebitne motnje v ravnovesju elektrolitov (odteg vode pri hiponatremiji, Sorbisterid pri hiperkaliemiji, omejitev fosfatov v hrani pri hiperfosfatemiji ipd.) ter morebitne motnje v kislinsko-baznem ravnovesju (dodatek sode bikarbone ob metabolni acidozi). Če ob akutnem nefritičnem sindromu pride do akutne odpovedi ledvic, ki zahteva nadomestno zdravljenje, bolnika zdravimo z dializo.

Usmerjeno zdravljenje akutnega nefritičnega sindroma je zdravljenje, s katerim želimo vzročno vplivati na bolezenski proces, ki je pripeljal do nefritičnega sindroma, in tako doseči remisijo bolezni. Izbira je odvisna od posamezne bolezni. V nadaljevanju omenjeno zdravljenje opisujemo le na načelni

ravni, saj menimo da natančna razlaga presega okvir tega prispevka.

Praviloma specifično zdravljenje APIGN ni potrebno, saj gre za akutno bolezen, ki jo večina otrok, brez specifičnega zdravljenja preboli v 2–3 mesecih brez trajnih posledic (15).

Za zdravljenje HSPGN in IgA-GN v pediatrični populaciji nimamo jasnih smernic. Zdravimo glede na klinično sliko ter histopatološki izvid. Specifično, s pulzi metilprednizolona, zdravimo praviloma le ob poglobljajoči se proteinuriji in slabšanju ledvične funkcije ali pa pri polmesečastem HNGN (16, 17).

Imunskokompleksno posredovani MPGN, ki nastane pri odlaganju krožečih imunskih kompleksov v glomerulih, zdravimo glede na vzrok – s protimikrobnimi zdravili pri okužbah ter z imunosupresivnimi in biološkimi zdravili pri avtoimunskih boleznih in paraproteinemijah zaradi monoklonalnih gamopatij (19). S komplementom posredovani MPGN, ki nastane zaradi disregulacije alternativne poti komplementnega sistema, lahko zdravimo s plazmaferezami ter z infuzijo sveže zmrznjene plazme ali posameznih faktorjev komplementnega sistema. Če je slednji posledica protiteles proti komponentam komplementnega sistema, je verjetno smiselno tudi imunosupresivno zdravljenje. V novjšem času je vse več opisov uspešnega zdravljenja z biološkim zdravilom, ki specifično inhibira komponento C5 komplementa – eculizumabom (31, 32).

ZAKLJUČEK

Nefritični sindrom je pogosta klinična predstavitev bolezni ledvic pri otrocih, ki jo označujejo hematurija, oligurija, edemi, arterijska hipertenzija in proteinurija.

Najpogostejši vzrok nefritičnega sindroma pri otrocih so primarni proliferacijski GN, med njimi najpomembnejši endokapilarni proliferacijski in eksudacijski GN (postinfekcijski GN) ter mezangij-

ski proliferacijski GN (IgA GN). Tudi GN v sklopu PHS se pri otrocih pojavlja relativno pogosto in je histološko enak IgA-GN mezangijskem proliferacijskem GN, vendar ga prištevamo med GN v sklopu drugih bolezni. PHS pa je najpogostejši sistemski vaskulitis v otroški dobi.

Na osnovi natančne anamneze in kliničnega statusa ter nekaterih enostavnih laboratorijskih preiskav lahko diagnozo nefritičnega sindroma postavi že pediater na primarni zdravstveni ravni, ki naj otroka napoti k pediatru nefrologu na dodatno diagnosticiranje in zdravljenje. Zdravljenje nefritičnega sindroma poteka simptomatsko in usmerjeno. Simptomatsko zdravljenje je odvisno od obsega nefritičnega sindroma, ki je lahko razvit delno ali popolno, obsega pa različne stopnje, vse od opazovanja pa do zdravljenja z dializo. Usmerjeno zdravljenje je odvisno od vzroka oziroma bolezni, ki je povzročila nefritični sindrom. Tudi tu je razpon velik: od nikakršnega usmerjenega zdravljenja, kar velja za večino primerov APIGN, pa do specifičnega zdravljenja z vrsto imunosupresivnih in bioloških zdravil ter s plazmaferezami (pri huje potekajočih MPGN ali GN v sklopu SLE).

Napoved izida nefritičnega sindroma je zelo različna in je odvisna zlasti od bolezni, ki je pripeljala do klinične bolezenske slike, ter od razsežnosti histoloških sprememb. Konča se lahko s popolno ozdravitvijo, s kronično ledvično boleznijo različnih stopenj, lahko pa tudi s končno ledvično odpovedjo in vsemi njenimi posledicami.

LITERATURA

1. Kaplan Pavlovčič S. Klinična predstavitev glomerulnih bolezni. V: Kocijančič A, Mrevlje F, Štajer D, eds. Interna medicina. 3rd ed. Ljubljana: Založba Littera Picta d.o.o.; 2005. P. 984–95.
2. Jennette JC, Falk RJ. Nephrotic syndrome and glomerulonephritis. V: Silva FG, D'Agati VD, Nadasdy T, eds. Renal Biopsy Interpretation.

- New York: Churchill Livingstone; 1996. p. 71-114.
3. Couser WG. Glomerulonephritis. *Lancet* 1999; 353: 1509-15.
 4. Schwarz M. Nephrotic syndrome and proteinuria. V: Silva FG, D'Agati VD, Nadasdy T, eds. *Renal Biopsy Interpretation*. New York: Churchill Livingstone; 1996. p.115 – 146.
 5. Patel HP, Bissler JJ. Hematuria in children. *Pediatr Clin North Am*. 2001; 48: 1519-37.
 6. Newman TB, Bernzweig JA, Takayama JI, Finch SA, Wasserman RC, Pantell RH. Urine testing and urinary tract infections in febrile infants seen in office settings: the Pediatric Research in Office Settings' Febrile Infant Study. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 2002; 156: 44-54.
 7. Slovar slovenskega knjižnega jezika. Ljubljana 2000. Slovenska akademija znanosti in umetnosti. Znanstvenoraziskovalni center Slovenske akademije znanosti in umetnosti. Inštitut za slovenski jezik Frana Ramovša ZRC SAZU. Dosegljivo na <http://bos.zrc-sazu.si/sskj.html>
 8. Lurbe E, Cifkova R, Cruickshank JK, Dillon MJ, Ferreira I, Invitti C, Kuznetsova T, Laurent S, Mancia G, Morales-Olivas F, Rascher W, Redon J, Schaefer F, Seeman T, Stergiou G, Wühl E, Zanchetti A. Management of high blood pressure in children and adolescents: recommendations of the European Society of Hypertension. *Journal of Hypertension* 2009;27:1719 – 42.
 9. ISKDC. 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.
 10. Ferluga D, Vizjak A. Histopatologija in patogeneza glomerulonefritisa. *Medicinski razgledi* 2005; 44: 265 – 290.
 11. Berrios X, Lagomarsino D, Solar E et al. Post-streptococcal acute glomerulonephritis in Chile – 20 years of experience. *Pediatr Nephrol* 2006; 19: 306.
 12. Dodge WF, Spargo BH, Bass JA et al. The relationship between the clinical and pathologic features of poststreptococcal glomerulonephritis. A study of the early natural history. *Medicine* 1968; 47: 227.
 13. Tewodros W, Muhe L, Daniel E et al. A one-year study of streptococcal infections and their complications among Ethiopian children. *Epidemiol Infect* 1992; 109: 211.
 14. Rodriguez-Iturbe B. Epidemic poststreptococcal glomerulonephritis. *Kidney Int* 1984; 25: 129.
 15. Vehaskari VM, Aviles DH. Acute glomerulonephritis and rapidly progressive glomerulonephritis. V: Kher KK, Schnaper HW, Makker SP (Eds). *Clinical Pediatric Nephrology*, 2nd Ed. London: Informa UK Ltd; 2007; p. 145 – 54.
 16. D'Amico G. The commonest glomerulonephritis in the world: IgA nephropathy. *Q J Med* 1987; 64: 709 – 27.
 17. Wyatt RJ, Novak J, Gaber LW, Lau KK. Immunoglobulin A nephropathy and Henoch-Schönlein purpura nephritis. V: Kher KK, Schnaper HW, Makker SP (Eds). *Clinical Pediatric Nephrology*, 2nd Ed. London: Informa UK Ltd; 2007; p. 213 – 21.
 18. Yoshikawa N, Ito H, Nakamura H. IgA nephropathy in children from Japan. Clinical and pathological features. *Child Nephrol Urol* 1988; 9: 191 – 99.
 19. Sethi S, Fervenza FC. Membranoproliferative Glomerulonephritis – A New Look at an Old Entity. *N Engl J Med* 2012; 366: 119 – 31.
 20. Sethi S, Fervenza FC, Zhang Y et al. Proliferative glomerulonephritis secondary to dysfunction of the alternative pathway of complement. *Clin J Am Soc Nephrol* 2011; 6: 1009.
 21. Sethi S, Fervenza FC. Membranoproliferative glomerulonephritis: pathogenetic heterogeneity and proposal for a new classification. *Semin Nephrol* 2011; 31: b341.
 22. Swaminathan S, Leung N, Lager DJ, et al. Changing incidence of glomerular disease in Olmsted County, Minnesota: a 30-year renal biopsy study. *Clin J Am Soc Nephrol* 2006; 1: 483 – 7.

23. Briganti EM, Dowling J, Finlay M, et al. The incidence of biopsy-proven glomerulonephritis in Australia. *Nephrol Dial Transplant* 2001; 16: 1364 – 7.
24. Braden GL, Mulhern JG, O'Shea MH, Nash SV, Ucci AA Jr, Germain MJ. Changing incidence of glomerular disease in adults. *Am J Kidney Dis* 2000; 35: 878 – 83.
25. Zhou FD, Zhao MH, Zou WZ, Liu G, Wang H. The changing spectrum of primary glomerular diseases within 15 years: a survey of 3331 patients in a single Chinese centre. *Nephrol Dial Transplant* 2009; 24: 870 – 6.
26. Maisonneuve P, Agodoa L, Gellert R, et al. Distribution of primary renal diseases leading to end-stage renal failure in the United States, Europe, and Australia/New Zealand: results from an international comparative study. *Am J Kidney Dis* 2000; 35: 157 – 65.
27. Smith RJ, Alexander J, Barlow PN, et al. New approaches to the treatment of dense deposit disease. *J Am Soc Nephrol* 2007; 18:2447.
28. Churg R, Bernstein J, Glassock RJ. *Renal Disease: Classification and Atlas of Glomerular Diseases*. New York. Igaku-Shoin, 1995.
29. Schmitt WH, van der Woude FJ. Clinical application of antineutrophil cytoplasmic antibody testing. *Curr Opin Rheumatol* 2004; 16: 9 – 17.
30. De Groot K, Adu D, Savage CO. The value of pulse cyclophosphamide in ANCA-associated vasculitis: meta-analysis and critical review. *Nephrol Dial Transplant* 2001; 16: 2018 – 27.
31. Bomback SA, Smith RJ, Barile GR, et al. Eculizumab for Dense Deposit Disease and C3 Glomerulonephritis. *Clin J Am Soc Nephrol* 7: 748 – 56.
32. Coppo R, Amore A. New perspectives in treatment of glomerulonephritis. *Pediatr Nephrol* 2004; 19: 256.

Kontaktna oseba / Contact person:

Nina Battelino, dr. med.
Klinični oddelek za nefrologijo
Pediatrska klinika
Univerzitetni Klinični center Ljubljana
Bohoričeva 20, 1000 Ljubljana
1000 Ljubljana
Tel: +386 1 522 71 45
Fax: +386 1 522 96 20
e-mail: battelinko@yahoo.com

Prispelo / Received: 21.8.2012

Sprejeto / Accepted: 3.9.2012