

NEFROTICKÝ SYNDROM

MUDr. Pavel Geier

Dětská klinika LF UP Olomouc

Článek se zabývá diagnostikou a léčbou nefrotického syndromu u dětí. Důraz je kladen na léčebné protokoly, které vycházejí z mezinárodních multicentrických studií.

Klíčová slova: nefrotický syndrom, kortikoidy, cyklosporin A, levamisol, cyklofosfamid.

NEPHROTIC SYNDROME

The article deals in diagnosis and treatment of nephrotic syndrome in children. There are accented treatment protocols outgoing from multicentric studies.

Key words: nephrotic syndrome, corticoids, cyclosporine A, levamisole, cyclophosphamide.

Nefrotický syndrom (NS) je soubor příznaků, kde dominujícím nálezem je velká proteinurie (přesně definovaná jako 960 mg/m²/den a více) a hypalbuminémie (pod 25 g/l). Tyto dva nálezy postačují k stanovení diagnózy nefrotického syndromu. Obvykle bývá přítomna ještě hyperlipidémie (a to jak hypercholesterolémie, která může dosahovat hodnot přes 10 mmol/l, tak i hypertriglyceridémie). V klinickém obraze nefrotického syndromu je dominantním nálezem otok. Oteká bývají velice často oční víčka, dolní končetiny, genitál. Otoky víček bývají prvním viditelným příznakem a řada pacientů je odesílána na oční vyšetření s diagnózou alergické konjunktivitidy, někteří jsou léčeni pro domnělou alergickou reakci po pichnutí hmyzem. Přitom stanovení správné diagnózy není obtížné, stačí vyšetření moči testacím proužkem na bílkovinu. Přítomnost masivní proteinurie by měla vést k podrobnějšímu vyšetření, především 24 hod. sběru moči na odpad bílkoviny a stanovení hodnot sérového albuminu.

Nefrotický syndrom se může vyskytnout u celé řady onemocnění ledvin. Lze jej dělit na kongenitální NS, sekundární a primární neboli idiopatický NS (INS). O kongenitálním nefrotickém syndromu hovoříme tehdy, vyvinou-li se příznaky NS v prvních 3 měsících života. V našich podmínkách se jedná o onemocnění extrémně vzácné. Sekundární nefrotický syndrom se vyskytuje v rámci celkového onemocnění (např. nefrotický syndrom při Henochově-Schönleinově purpuru nebo v rámci systémového lupus erytematodes).

Primární neboli idiopatický nefrotický syndrom tvoří asi 90 % všech případů nefrotického syndromu u dětí. Z praktického hlediska se dělí na steroid senzitivní (tj. dojde k remisi onemocnění při léčbě kortikoidy) a steroid

rezistentní (nedojde k navození remise ani po 8 týdenní léčbě kortikoidy). Při histologickém vyšetření se nejčastěji zjišťuje nález nemoci minimálních změn glomerulů (MCD), na druhém místě potom fokální segmentální glomeruloskleróza (FSGS). Zatímco děti s nemocí minimálních změn odpovídají na léčbu kortikoidy v 93 % případů, pacienti s fokální segmentální glomerulosklerózou pouze v necelé třetině případů. I když se idiopatický nefrotický syndrom může vyskytnout v kterémkoliv věku, maximum případů na podkladě nemoci minimálních změn glomerulů se vyskytuje v batolecím věku, 80 % dětí je mladších 6 let a medián věku při diagnóze je 2,5 roku. FSGS se vyskytuje spíše u starších dětí, věkový medián u pacientů s touto histologickou diagnózou je okolo 6 let.

INS není onemocnění příliš časté, i když patří mezi nejčastěji se vyskytující glomerulopatie u dětí. Odhaduje se, že ročně se diagnostikuje 2–7 nových případů na 100 000 dětí.

Klinický obraz

Jak již bylo řečeno, hlavním klinickým příznakem jsou otoky. Ty se nacházejí okolo očí, mohou být výraznější ráno, dále okolo kotníků a na bérkách, u chlapců bývá oteklé skrotum, u děvčat labia. Otoky genitálu jsou obvykle bolestivé. Tekutina se může hromadit také v tělních dutinách (hydrothorax, hydroperikard, ascites). U pacientů s výraznými otoky můžeme pozorovat oligurii a v nejtěžších případech i akutní selhání ledvin. Krevní tlak bývá obvykle v případě nemoci minimálních změn v mezích normy, hypertenze se vyskytuje zřídka.

Laboratorní nálezy

Při běžném vyšetření moči zjišťujeme výraznou proteinurii. Pro potřeby diagnózy je nutný sběr moči za 24 hod. na vyšetření odpadu bílkoviny. Toto může být velmi obtížné především u malých dětí. V těchto případech lze využít indexu bílkovina: kreatinin v ranní moči. Pro nefrotický syndrom je hranice 200 mg/mmol.

Přítomnost mikroskopické hematurie není obvyklá, nevyskytuje se častěji než ve 20 % případů. Makroskopická hematurie je zcela neobvyklá. Její přítomnost svědčí pro jinou histologickou diagnózu než je nemoc minimálních změn.

Při vyšetření krve je obvykle velmi vysoká sedimentace erytrocytů (nejsou neobvyklé ani hodnoty okolo 100/hod.), která je způsobena dysproteinémií. Ostatní známky záně-

Tabulka 1. Definice

Nefrotický syndrom:	proteinurie nad 960 mg/m ² /den nebo poměr bílkovina v moči: kreatinin nad 200 mg/mmol a hypalbuminémie pod 25 g/l.
Remise:	proteinurie menší než 100 mg/m ² /den nebo negativní proteinurie při vyšetření papírkem 3 dny po sobě.
Steroid senzitivní:	remise dosažena během léčby kortikoidy.
Steroid rezistentní:	ani po 8 týdnech léčby kortikoidy nedojde k remisi.
Relaps (recidiva):	proteinurie větší než 960 mg/m ² /den 3 dny po sobě u pacienta v remisi.
Steroid dependentní:	dva po sobě jdoucí relapsy během kortikoterapie nebo do 14 dnů od jejího ukončení.

tu (CRP, leukocyty) bývají v mezích normy (ovšem po zahájení léčby kortikoidy často pozorujeme výraznou leukocytózu i s posunem doleva). Z definice NS vyplývá snížení celkové bílkoviny v séru a hypalbuminémie. Dalšími nálezy je hypercholesterolémie, hypertriglyceridémie.

Při vyšetření imunoglobulinů nacházíme snížené IgG, snížené IgA a často zvýšené IgM. IgE bývá zvýšen u více než čtvrtiny pacientů s NS.

Hodnoty C3 složky komplementu jsou v případě INS normální.

Léčba

Léčba nefrotického syndromu sleduje 3 základní cíle:

1. navodit co nejrychleji remisi, protože nefrotický stav ohrožuje pacienta řadou možných závažných komplikací, jako jsou závažná infekce, tromboembolické příhody, hypovolémie, která může vést k oligurickému selhání ledvin
2. snížit co nejvíce výskyt relapsů onemocnění, protože s každým relapsem je pacient znovu vystaven riziku komplikací a nežádoucích účinků léčby
3. volit co nejméně toxickou léčbu a vyvarovat se vedlejších účinků léčby, protože onemocnění probíhá v mnoha případech řadu let s četnými relapsy.

Kortikosteroidy

Základem léčby nefrotického syndromu jsou kortikoidy. Poprvé byly zavedeny do léčby nefrotického syndromu v 50. letech a jejich užití dramaticky zlepšilo prognózu pacientů s NS. Nejčastěji se používá Prednison. Dosud nejsou přesvědčivé důkazy, že by jiný kortikoid měl proti Prednisonu nějaké výhody. Během padesáti let používání kortikoidů bylo neustále hledáno optimální léčebné schéma, které by co nejlépe vyhovovalo požadavkům léčby NS, tak jak jsou uvedeny výše. V 70. letech se zformovaly dvě pracovní skupiny – International Study of Kidney Diseases in Children (ISKDC) a Arbeitsgemeinschaft für Pädiatrische Nephrologie (APN) – které organizují mezinárodní multicentrické studie, jejichž cílem je vytvořit optimální léčebný protokol. Protokol používaný v současné době je přibližně 10 let starý. **Iniciální léčba** ataky NS spočívá v podávání Prednisonu 60 mg/m²/den (maximálně 80 mg/den), rozdělené do 3 denních dávek. Tato dávka se podává 6 týdnů. Další 6 týdnů se potom podává 40 mg/m² a tato dávka se podává ob den (alternativní podávání). Po 12 týdnech se léčba iniciální ataky ukončí. 93 % dětí s INS reaguje na kortikoidy příznivě, i když ne bezprostředně. Vymizení bílkoviny z moči trvá průměrně okolo 10–14 dnů. Mluvíme o tom, že jsou kortikosenzitivní. Pokud nedojde k vymizení proteinurie do 8 týdnů léčby, je pacient považován za kortikorezistentního.

Ze skupiny kortikosenzitivních pacientů pouze třetina nemá další recidivu. Asi pětina pacientů má ojedinělé recidivy, které se léčí standardním protokolem pro recidivu, který spočívá v podávání Prednisonu 60 mg/m²/den, rozdělené do 3 denních dávek. Tato dávka se dává do vymizení proteinurie + 3 dny. Následuje 4týdenní léčba 40 mg/m²

v alternativním podávání. Zhruba 39 % dětí má potom časté relapsy nebo se stává kortikodependentními. Kortikodependence znamená, že recidiva se objeví při snižování dávky kortikoidů nebo do 14 dnů po jejich vysazení. Tito pacienti potom představují terapeutický problém. Vyžadují totiž opakované podávání poměrně vysokých dávek kortikoidů, což s sebou přináší riziko nežádoucích účinků této léčby. V léčbě dětí s četnými relapsy lze použít dva způsoby. Buď opakovaně léčit dle schématu pro relaps, nebo po skončení léčby relapsu kortikoidy nevysazovat, ale postupně snižovat na co nejnižší dávku v alternativním podávání, která ještě udrží pacienta v remisi a tuto dávku podávat 6–12 měsíců. Udrží-li pacienta v dlouhodobé remisi dávka nižší než 0,5 mg/kg, podávaná každý druhý den, lze tuto léčbu prodloužit i na 2–3 roky. Sami přitom dáváme přednost spíše druhé možnosti, protože opakované podávání vysokých dávek Prednisonu v denním dávkování je spojeno s vyšším rizikem výskytu nežádoucích účinků.

Alternativní léčba

U pacientů kortikodependentních, u kterých je riziko nežádoucích účinků kortikoidů, máme možnost volit jeden ze tří způsobů alternativní léčby:

1. alkylační látky (cyklofosfamid, chlorambucil)
2. levamisol
3. cyklosporin A.

ad 1.

Standardně se používá cyklofosfamid v dávce 2–2,5 mg/kg a den po dobu 12 týdnů. Z akutních nežádoucích účinků je nutné mít na paměti leukopenii, event. zvýšení transamináz. Krevní obraz je vhodné kontrolovat ve 14 denních intervalech. Dále dochází k výraznějšímu vypadávání vlasů, ovšem alopecie je při uvedeném dávkování vzácná. Z dlouhodobých následků je nejzávažnější azoospermie a infertilita. Při nepřekročení kumulativní dávky 300 mg/kg je ovšem gonadální toxicita velmi nízká. Po 12týdenní kúře cyklofosfamidem dosáhne dlouhodobé remise 70 % pacientů steroiddependentních.

ad 2.

Levamisol je původně antihelmintikum. V léčbě NS se začal používat poté, co byly popsány jeho imunomodulační vlastnosti. Je velice populární ve Velké Británii, kde je používán u steroiddependentních pacientů dříve než se přistoupí k podávání alkylačních dávek. Podává se v dávce 2,5 mg/kg každý druhý den po dobu 6–12 měsíců. V ČR nedošlo k výraznému rozšíření léčby tímto preparátem, zkušenosti jsou z ojedinělých kazuistik a výsledky jsou nejednoznačné. U některých pacientů ale umožní na delší dobu vysadit kortikoidy, což může mít velký význam.

ad 3.

Cyklosporin A je v léčbě nefrotického syndromu používán od konce 80. let a ukazuje se jako velice účinný lék pro navození dlouhodobé remise. To umožní na delší dobu zcela vysadit kortikoidy. Vysazení kortikoidů umožní pa-

cientům normální růst, zlepši jejich kostní metabolismus. Nevýhodou tohoto léku je skutečnost, že remise obvykle trvá jen po dobu jeho podávání a po vysazení se velice rychle objevují recidivy. Proto existují v současné době někteří pacienti, kteří jsou cyklosporinem léčeni i několik let. Při zahájení podávání cyklosporinu A se podává dávka 5–6 mg/kg a den, rozdělená do dvou denních dávek. Abychom se vyvarovali případné nefrotoxicity, je nutné monitorovat sérové hladiny cyklosporinu. Vyšetřují se sérové hladiny před podáním ranní dávky. Po navození remise je potom možné dávku cyklosporinu snížit na 3–4 mg/kg a den. Tato nízká dávka většinou není spojena se závažnými vedlejšími účinky. K těm především patří nefrotoxicita, hyperplázie gingiv, hyperkalémie, hypertrichóza. V době, kdy se s léčbou cyklosporinem začínalo, byla požadována kontrolní biopsie 1× za 2 roky léčby. Zkušenosti posledních let ukazují, že zůstává-li normální hladina kreatininu, není nutné biopsie opakovat, protože histologické nálezy obvykle nespovídají pro cyklosporinovou nefropatii.

Symptomatická léčba

- Albumin – je indikován u pacientů v nefrotické krizi, kdy se rozvíjí oligurie, kterou nelze ovlivnit diuretiky.
- Diuretika – podávají se v případě otoků a oligurie. Nejčastěji se používá furosemid. Velice výhodná je jeho kombinace s jiným diuretikem, např. antagonistou aldosteronu (spirolakton).
- Antibiotika (ATB) – v současné době se nepodávají paušálně. Děti v nefrotickém stavu jsou ale ohroženy především G+ infekcí (v éře před kortikoidy byla velmi obávaná pneumokoková peritonitis), proto při jakýchkoliv známkách infekce, která mnohdy bývá spouštěcím momentem recidivy NS, jsme v podávání ATB velkorysí.
- Dieta – doporučuje se, aby dieta byla přiměřená věku pacienta. Omezení soli se doporučuje jen při výrazných otocích a hypertenzi. Přísné omezení soli obvykle nebývá pacienty tolerováno a dodržováno. Příjem bílkovin by měl odpovídat potřebám dětského organismu a není důvod pro vysokobílkovinnou stravu. Bylo prokázáno, že vyšší příjem bílkovin stravou zvýší proteinurii a přitom neovlivní hladinu albuminu. Naproti tomu nízkobílkovinná strava sice trochu sníží proteinurii, ale u pacienta se ztrátami proteinů může vést k proteinové malnutrici.
- Vápník a vitamin D – v době výrazné proteinurie a hypalbuminémie se ztrácí i vazebné proteiny pro vitamin D. Tento stav obvykle netrvá dlouho, a proto není nutná paušální suplementace vitaminem D. Dlouho-

dobá kortikoidní léčba (obzvlášť denní podávání vysokých dávek) může vést k sekundární osteoporóze. Studie, které k této problematice dosud proběhly, jsou kontroverzní. Zatím neexistuje dlouhodobá studie, která by prokázala nutnost paušálního podávání D vitaminu a kalcia u dětí s nefrotickým syndromem. Sami jsme vyšetřovali kostní denzitu pomocí dvoufotonové denzitometrie u 11 dětí s často relabujícím nefrotickým syndromem, které v posledním roce byly léčeny minimálně 10 mg Prednisonu ob den, a neprokázali jsme závažné změny v kostní denzitě. V současné době probíhá multicentrická studie, která se zabývá tímto tématem.

- Režimová opatření – děti s nefrotickým syndromem není třeba omezovat v pohybu, s výjimkou dětí v nefrotické krizi. V době remise mohou navštěvovat školní tělesnou výchovu i plavecké kurzy. Pouze není vhodný vrcholový sport. Naopak určitá přiměřená pohybová aktivita je žádoucí i z pohledu vývoje kostí, neboť pohyb je dobrým stimulem pro správný kostní růst.

Prognóza

Prognóza dětí s nefrotickým syndromem se liší u pacientů kortikosenzitivních a kortikorezistentních. U kortikosenzitivních pacientů je v současné době prognóza dobrá, vývoj do chronické renální insuficience je vzácný. Velká většina pacientů se během léčby uzdraví nebo se vyskytnou ojedinělé recidivy. Pro pacienty jsou často závažnější nežádoucí účinky léčby, a proto je potřeba velice zvažovat léčebný postup u každého pacienta individuálně a hodnotit různé terapeutické postupy i z hlediska možných nežádoucích účinků a zvážit, zda jejich léčebný přínos nad nežádoucími účinky převažuje.

U kortikorezistentních pacientů je prognóza závažnější, obzvlášť v případě, kdy morfologickým podkladem nemoci je FSGS. Z literatury jsou údaje o vývoji do chronické renální insuficience u 50 % pacientů do 5 let trvání choroby. Zde se naopak v poslední době ukazuje, že agresivní léčebné postupy, které jsou zahájeny záhy po stanovení diagnózy, jsou plně oprávněné a dávají pacientům šanci k lepšímu průběhu choroby.

V každém případě pacient s nefrotickým syndromem vyžaduje dlouhodobě pečlivé sledování. Výhodné je zacvičit pacienta nebo jeho rodiče v selfmonitoringu proteinurie (např. 20 % kys. sulfosalicylovou nebo testačními proužky) a kontrolovat nejen stav ledvin, hodnoty kreatininu, proteinurie a glomerulární filtrace, ale monitorovat i eventuální nežádoucí účinky terapie a při jejich vzniku léčbu upravit.

Literatura

- Clark A.G., Barrat M.T.: Steroid-Responsive Nephrotic Syndrome. In Barrat M.T., Avner E.D., Harmon W.: *Pediatric Nephrology*, 4th ed. Baltimore, Lippincott Williams and Wilkins, 1999, Str. 731–747.
- Janda J.: Nefrotický syndrom u dětí. *Čs Pediatr.*, 1992, 47: 513–519.
- Brodehl J.: The treatment of minimal change nephrotic syndrome: lessons learned from multicentre co-operative studies. *Eur. J. Pediatr.*, 1991, 150: 380–387.

- Bargman J.M.: Management of minimal lesion glomerulonephritis: Evidence-based recommendations. *Kidney Int.*, 1999, 55: suppl 70: S3–S16.

- Durkan A.M., Hodson E.M., Willis N.S., Craig J.C.: Immunosuppressive agents in childhood nephrotic syndrome: A meta-analysis of randomized control trials. *Kidney Int* 2001, 59: 1919–27.

Další literatura u autora.