

Nefrotický syndrom v proměnách věků

Nefrotický syndrom (NS) je charakterizován otoky, významnou proteinurií, hypoalbuminemií a smíšenou hyperlipidemií. Jedná se o onemocnění velmi vzácné s incidencí 1–7/100 000 dětí. Již řecký lékař Hippokrates, který žil na přelomu 5. a 4. století před naším letopočtem, tvrdil, že pokud se na povrchu moči tvoří bubliny, ukazuje to na protrahovanou nemoc ledvin. Tím nepřímo popsal pění moči při významné proteinurii. Z této doby lze již v literatuře také nalézt zmínky o otocích. Trvalo ale mnoho století, než byla diagnóza NS definitivně popsána švýcarským lékařem Theodorem Zwingerem III. v roce 1722, který pozoroval sníženou diurézu při NS a přisuzoval ji obstrukci a kompresi renálních tubulů. Tím ukázal na ledviny jako hlavní orgán účastníci se patogeneze onemocnění. Na začátku 19. století to byli britští lékaři, kteří přinesli vzhled do onemocnění ledvin spojených s proteinurií. Nejprve John Blackall v roce 1818 vydal knihu pojednávající o otocích a „srážlivé“ moči. Krátce po něm Richard Bright popsal spojení mezi onemocněním ledvin a nálezem albuminu v moči. Prokázal, že významná proteinurie vede k hypoproteinemii a tvorbě otoků. Díky dalším objevům a pokrokům v medicíně rozumíme nyní patofyziologii proteinurických chorob daleko lépe. Na základě dvou hlavních hypotéz si vysvětlujeme vznik edémů u NS. Starší, tzv. underfilled teorie předpokládá, že proteinurie vede k hypoalbuminemii a tím ke snížení onkotického tlaku v cévách. Následně dochází k úniku tekutiny do třetího prostoru a stimulaci sekrece antidiuretického hormonu (ADH) a osy renin-angiotenzin-aldosteron. Naproti tomu overfilled teorie říká, že u pacientů s NS dochází primárně k retenci sodíku aktivací epiteliálního natriového kanálu v distálním nefronu. U těchto jedinců je naopak blokována produkce a aktivace osy renin-angiotenzin-aldosteron. Ukazuje se, že otoky u všech pacientů s NS nevznikají stejným způsobem, a to má významný vliv na jejich léčbu. Zatímco u pacientů s deplecí intravaskulárního objemu se snažíme o jeho expanzi podáváním iontových roztoků a albuminu, u jedinců s intravaskulární hypervolemii je naším cílem diuretika intravaskulární objem snížit. Zvolení nesprávného terapeutického přístupu může vést k závažným komplikacím.

NS vzniká zvýšením propustnosti filtrační bariéry, která je tvořena podocyty, glomerulární bazální

membránou a endotelovými buňkami. Právě štěrbíbinovité membrány mezi výběžky podocytů (pedicelami) představují pomyslná očka sítky bránící úniku bílkoviny do moči. V případě idiopatického NS se předpokládá dysregulace imunitního systému, jež vede k narušení filtrační bariéry. Mnoho vědeckých týmů se zabývá hledáním tzv. cirkulačního faktoru – molekuly narušující architekturu štěrbíbinových membrán, umožňující následný masivní únik bílkoviny do moči. Od 50. let 20. století se začaly provádět renální biopsie, které umožnily mimo jiné odlišit typický histologický obraz u idiopatického NS od jiné etiologie NS. Postupem času se ukazuje, že nejdůležitější prognostický marker u pacientů s idiopatickým NS představuje odpověď na iniciační léčbu kortikoidy, proto některá centra od provádění biopsií dětem s kortikosenzitivními formami NS ustupují. V současnosti je také nutno jinak pohlížet na děti s kortikorezistentním NS, asi 40 % z nich má monogenní příčinu choroby, dochází u nich k poruše tvorby proteinu důležitého nejčastěji pro správnou funkci podocyty. Dnes známe již více než 60 genů asociovaných s NS a v budoucnu se jistě dočkáme identifikace dalších. Provedení molekulárně genetického vyšetření u všech dětí s rezistencí na kortikoidy je proto naprosto zásadní. Při průkazu hereditární etiologie lze obvykle vysadit podávanou imunosupresivní léčbu a rodině poskytnout genetické poradenství.

Jelikož spolu s albuminem ztrácejí děti s NS do moči také imunoglobuliny a faktory komplementu, umíraly před érou antibiotik dvě třetiny jedinců s NS nejčastěji na infekční komplikace. Právě léčba antibiotiky snížila mortalitu těchto pacientů na 35 %. V dalších letech se zkoušela různá terapeutická opatření jako restrikce soli, podání transfuzí, vitaminů, hormonů i cílená ná-kaza virem spalniček. Převrat v léčbě NS nastal v 50. letech 20. století s nástupem kortikoidní léčby, díky níž došlo k dramatickému poklesu mortality nemocných na současných 1–5 % obvykle v důsledku infekčních komplikací. Prednison se stal hlavním a neúčinnějším preparátem. Mnoho studií se zabývá vhodným dávkováním a dobou léčby kortikoidy, které jsou velmi účinné, nicméně mají četné a nepříjemné nežádoucí účinky. Dlouhodobé podávání prednisonu vede u řady

pacientů mimo somatických i k vážným psychickým následkům, ať už přímým působením léku, či v souvislosti se změnou fyzického vzhledu nemocných dětí. Právě pacienti s toxickými projevy kumulace kortikoidů jsou indikováni ke změně léčby. Alkylační látka cyklofosfamid, již dlouho používaný u kortikosenzitivních pacientů, je více účinný u často relabujících forem onemocnění, pouze malá část kortikodependentních pacientů zůstává v trvalé remisi. Při léčbě tímto preparátem je potřeba mít na paměti jeho nežádoucí účinky – hlavně gonadální toxicitu, riziko vzniku leukopenie a infekcí. V současné době se proto nedoporučuje u dětí s NS léčebnou kúru cyklofosfamidem opakovat vícekrát u stejného pacienta. Také antihelmentikum levamisol, které je u nás hůře dostupné, podle některých studií představuje účinný preparát v léčbě kortikosenzitivních pacientů. V 80. letech 20. století se spektrum léků rozšířilo o kalcineurinoviny inhibitory schopné účinně potlačit aktivitu T-lymfocytů. Cyklosporin A a tacrolimus se podávají u kortikosenzitivních, ale i rezistentních forem NS, dále našly velké využití hlavně v prevenci rejekce transplantovaných orgánů. Také mykofenolát mofetil, inhibitor syntézy purinů, je dobrou volbou hlavně pro kortikosenzitivní pacienty. Problémem těchto léků zůstává poměrně vysoké riziko vzniku relapsu onemocnění po jejich vysazení, s medikací asociované nežádoucí účinky a u kalcineurinoviny inhibitorů riziko toxicity hlavně při dlouhodobém podávání.

V roce 2004 německá dětská nefroložka Kerstin Benz se svými spolupracovníky publikovala případ 16letého chlapce léčeného od 2 let pro komplikovaný průběh kortikosenzitivního NS. Tento pacient za 14 let prodělal 35 relapsů, byl léčen opakovaně kortikoidy, dále cyklofosfamidem, cyklosporinem A a takrolimem. Dítě bylo zatíženo mnoha nežádoucími účinky léčby včetně diabetu mellitu a nefrotoxicity cyklosporinu A verifikované biopsií ledviny. V 15 letech se u pacienta manifestovala idiopatická trombocytopenická purpura, která velmi obtížně reagovala na léčbu. Proto se lékaři rozhodli podat rituximab, chimerickou monoklonální protilátku, která se váže na lymfocyty s povrchovým antigenem CD20. Tato

léčba vedla k normalizaci počtu trombocytů ale překvapivě i k dlouhodobé remisi NS. Tento případ ozřejmil důležitou úlohu B-lymfocytů v patogenezi NS. Od té doby proběhla řada studií prokazující vysokou účinnost rituximabu v terapii dětí s komplikovaným průběhem kortikodependentního NS. U většiny z nich se podaří vysadit kortikoidy, případně další imunosupresiva. U pacientů s kortikorezistentním NS je úspěšnost terapie rituximabem bohužel významně nižší. Samozřejmě i biologická léčba je zatížena nežádoucími účinky, právě proto je její podání zatím indikované dětem, u kterých

se nedaří remisi udržet standardní terapií. Obecně je rituximab poměrně dobře tolerován, nejčastěji popisovanými nežádoucími účinky jsou infuzní reakce v průběhu jeho podávání. Mezi vzácné, ale závažné nežádoucí účinky patří sepse, postižení plic a akutní demyelinizační onemocnění. Nemáme také zatím k dispozici dlouhodobá data o bezpečnosti podávání této léčby. Bohužel i v současnosti se setkáváme s neadekvátně léčenými pacienty, kteří by mohli v dnešní době profitovat právě z moderní terapie. Úlohou ošetřujícího lékaře je zvolit po dohodě s pacientem

a jeho blízkými takovou léčbu, která bude dítě co nejméně poškozovat a která povede k udržení dlouhodobé remise NS. Ani dnes neumíme toto onemocnění promptně vyléčit, ale máme širší výběr moderních preparátů, díky nimž můžeme významně zlepšit kvalitu života pacientů. Proto by právě děti s těžkým průběhem choroby měly být včas odeslány do center se zkušeností s léčbou komplikovaných forem NS.

*doc. MUDr. Jakub Zieg, Ph.D.
Pediatrická klinika 2. LF a FN v Motole, Praha*