

Leczenie zespołu nerczycowego u dzieci

Debbie S. Gipson, MS, MS,^a
 Susan F. Massengill, MD,^b
 Lynne Yao, MD,^c
 Shashi Nagaraj, MD,^d
 William E. Smoyer, MD,^{e,f}
 John D. Mahan, MD,^f
 Delbert Wigfall, MD,^g
 Paul Miles, MD,^h
 Leslie Powell, RN, CPNP,^a
 Jen-Jar Lin, MD, PhD,^d
 i Howard Trachtman, MD,^j
 Larry A. Greenbaum, PhD^k

STRESZCZENIE

Postępowanie lecznicze w zespole nerczycowym u dzieci opiera się na wynikach serii badań rozpoczętych wspólnym międzynarodowym wysiłkiem w 1967 r. i sponsorowanych przez International Study of Kidney Disease in Children. W ostatnich dekadach u dzieci z zespołem nerczycowym częściej stwierdza się trudne w leczeniu ogniskowe i segmentalne stwardnienie kłębuszków oraz częstsze występowanie otyłości i cukrzycy. Powoduje to oporność na leczenie glikokortykosteroidami w pierwszym przypadku oraz zaostrzenie dwóch pozostałych stanów pod wpływem ich długotrwałego stosowania. W celu systematycznego analizowania publikowanych doniesień i opracowania zasad postępowania z dziećmi z pierwotnym zespołem nerczycowym, wykorzystywanych do celów szkoleniowych, terapeutycznych i badawczych powołano Children's Nephrotic Syndrome Consensus Conference.

Idiopatyczny zespół nerczycowy występuje u 16 na 100 000 dzieci, co sprawia, że jest jedną z najczęstszych chorób nerek rozpoznawanych w dzieciństwie. Postępowanie lecznicze w dziecięcym zespole nerczycowym opiera się na wynikach badań rozpoczętych z udziałem International Study of Kidney Disease in Children (ISKDC). W latach 1967-74 do tego badania włączono 521 dzieci z zespołem nerczycowym, u których na podstawie oceny histopatologicznej rozpoznano: zespół nerczycowy ze zmianami submikroskopowymi (minimal change nephrotic syndrom, MCNS) u 77,1%, ogniskowe i segmentalne stwardnienie kłębuszków nerkowych (focal segmental glomerulosclerosis, FSGS) u 7,9%, błoniasto-rozplamowe zapalenie kłębuszków nerkowych u 6,2% lub inny typ zapalenia u 8,8%.^{1,2} Normalizacja stężenia białka w moczu w ciągu 8 tygodni leczenia glikokortykosteroidami pozwalała przewidzieć rozpoznanie MCNS z czułością wynoszącą 93,1% i swoistością 72,2%.² Dlatego w ocenie i leczeniu chorych, u których rozpoznano zespół nerczycowy, pediatrizy zaczęli uwzględniać odpowiedź terapeutyczną na stosowanie glikokortykosteroidów.

Słowa kluczowe

białkomocz, pediatria, zespół nerczycowy, choroba nerek

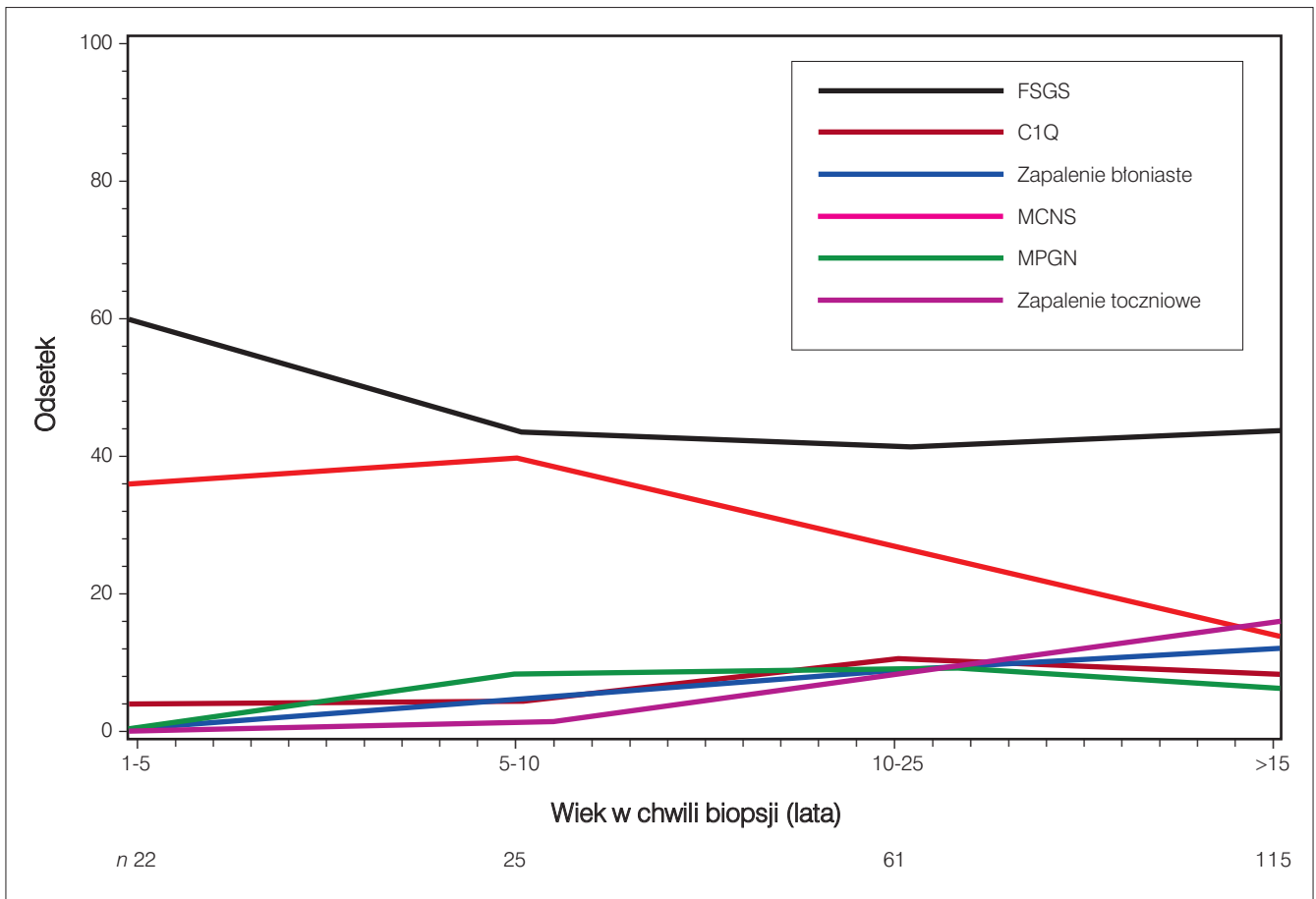
Skróty

ISKDC – International Study of Kidney Disease in Children
 MCNS – zespół nerczycowy ze zmianami submikroskopowymi
 FSGS – ogniskowe i segmentalne stwardnienie kłębuszków nerkowych
 Up/c – stosunek białka do kreatyniny w moczu
 ACE-I – inhibitor enzymu konwertującego angiotensynę
 ARB – antagonist receptoru angiotensynowego
 HMG-CoA – 3-hydroksy-3-metyloglutarylokoenzym A

Autorzy deklarują brak jakichkolwiek powiązań finansowych dotyczących tego artykułu.

^aDivision of Nephrology and Hypertension, Department of Medicine and Pediatrics, University of North Carolina, Chapel Hill, North Carolina; ^bPediatric Nephrology, Levine Children's Hospital, Carolinas Medical Center, Charlotte, North Carolina; ^cDepartment of Pediatric Nephrology, Inova Fairfax Hospital for Children, Falls Church, Virginia; ^dDepartment of Pediatric Nephrology, Wake Forest University Medical Center, Winston-Salem, North Carolina; ^eDepartment of Pediatric Nephrology, University of Michigan, Ann Arbor, Michigan; ^fDepartment of Pediatric Nephrology, Nationwide Children's Hospital, Columbus, Ohio; ^gDivision of Nephrology, Department of Pediatrics, Duke University Medical Center, Durham, North Carolina; ^hAmerican Board of Pediatrics, Chapel Hill, North Carolina; ⁱDepartment of Pediatric Nephrology, East Carolina University, Greenville, North Carolina; ^jDepartment of Pediatric Nephrology, Schneider Children's Hospital, New Hyde Park, New York; ^kDepartment of Pediatric Nephrology, Emory University and Children's Healthcare of Atlanta, Atlanta, Georgia

Adres do korespondencji:
 Debbie S. Gipson, MD, MS,
 University of North Carolina,
 Division of Nephrology
 and Hypertension,
 7012 Burnett Womack Building,
 CB 7155, Chapel Hill,
 NC 27599-7155;
 e-mail: debbie_gipson
 @med.unc.edu



RYCINA 1. Wyniki biopsji nerki uzyskane u 223 dzieci skierowanych na diagnostyczną biopsję nerki z powodu białkomoczu (Glomerular Disease Collaborative Network, J. Charles Jeannette, MD, Hyunsook Chin, MS, and D. S. Gipson, 2007). n – liczba chorych, MPGN – błoniasto-rozplemowe kłębuszkowe zapalenie nerek, C1Q – nefropatia.

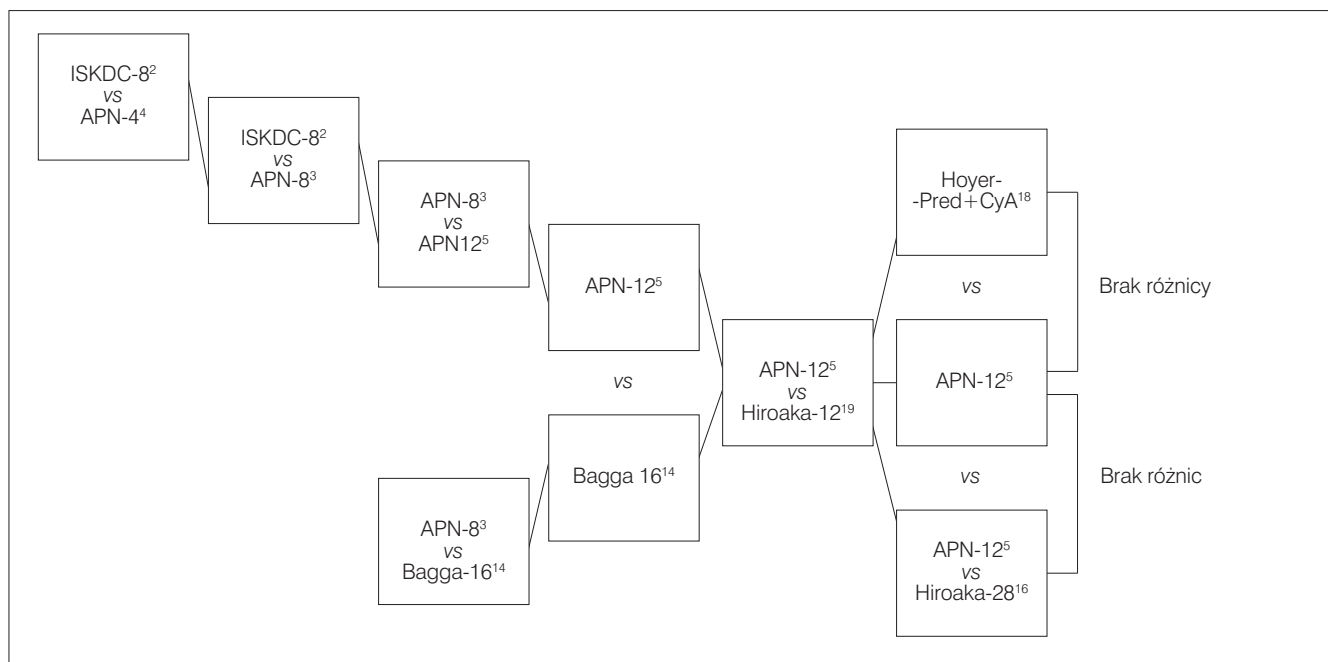
Opracowanie ISKDC, a następnie seria badań przeprowadzonych przez Arbeitsgemeinschaft für Pädiatrische Nephrologie (APN), pozwoliły na sformułowanie podstawowych zasad postępowania z dziećmi z zespołem nerczycowym.³⁻⁵ W ciągu dziesięcioleci zmieniły się cechy dzieci zgłaszających się z powodu zespołu nerczycowego. We współczesnym piśmiennictwie udokumentowano coraz częstsze występowanie zespołu nerczycowego wywołanego FSGS w latach 90. w porównaniu z latami 70. ubiegłego stulecia.⁶ Chorzy na FSGS gorzej odpowiadają na leczenie glikokortykosteroidami i są obciążeni większym ryzykiem rozwoju postępującej niewydolności nerek niż chorzy na MCNS, dominującą postacią zespołu nerczycowego w kohorcie ISKDC.^{2,7} Ponadto u dzieci w Stanach Zjednoczonych częściej niż w poprzednich dekadach obserwuje się otyłość i cukrzycę, nasilające się pod wpływem długotrwałego przyjmowania glikokortykosteroidów.^{8,9} Children's Nephrotic Syndrome Consensus Conference zwołano, aby ocenić aktualnie stosowane zasady rozpoznawania i leczenia zespołu nerczycowego u dzieci wśród nefrologów dziecięcych z North American Pediatric Nephrologists,¹⁰ systematycznie przeanalizować opubli-

cowane doniesienia i stworzyć wytyczne postępowania z pierwotnym zespołem nerczycowym, które mogłyby być wykorzystywane w celach szkoleniowych, leczniczych i badawczych.

Metody

Uczestnicy pochodzili z grup badawczych złożonych z nefrologów dziecięcych z południowo-wschodniej i środkowo-zachodniej części Stanów Zjednoczonych (Southeast and Midwest Pediatric Nephrology). Poproszono, aby w konferencji mającej przyjąć wspólne stanowisko oraz w kolejnych spotkaniach konferencyjnych uczestniczył jeden reprezentant z każdego ośrodka. Nazwiska uczestników wraz z nazwami ośrodków, z których pochodzą, wymieniono na liście autorów opracowania.

Piśmiennictwo wybrano za pomocą wyszukiwarki PubMed. Zgromadzono doniesienia opublikowane w języku angielskim pochodzące z Ameryki Północnej, Europy i Azji, wybrane po wpisaniu słów kluczowych: zespół nerczycowy, białkomocz oraz dziecko. Wyłoniono łącznie 709 artykułów. Jednocześnie członków zespołu proszono o podanie listy kluczowych doniesień poruszających



RYCINA 2. Podsumowanie wczesnych opublikowanych badań poświęconych wstępnemu leczeniu pierwotnego zespołu nerczycowego u dzieci. APN – Arbeitsgemeinschaft fur Padiatrische, CyA – cyklosporyna A, Pred – prednizon.

najważniejsze zagadnienia dotyczące zespołu nerczycowego u dzieci, które wykorzystano w celu uwiarygodnienia i poszerzenia poszukiwań w PubMed. Artykułów poświęconych oryginalnym badaniom naukowym, badaniom klinicznym, kohortowym oraz kliniczno-kontrolnym było ogółem 344.

Opracowującą wspólne stanowisko grupę badawczą podzielono na zespoły robocze, mające na celu przeprowadzenie przeglądu piśmiennictwa i przedstawienie projektu wytycznych do omówienia na posiedzeniu całej grupy w dniu 21 czerwca 2007 r. podczas Children’s Nephrotic Syndrome Study Group Consensus Conference w Chapel Hill w Karolinie Północnej oraz w trakcie następujących po niej połączeń konferencyjnych trwających do 30 lipca 2007 r. Zasadniczym celem uczestników spotkania było stworzenie wspólnego dokumentu i modułu edukacyjnego dotyczącego zespołu nerczycowego u dzieci na podstawie dostępnego piśmiennictwa oraz opinii ekspertów, jeśli piśmiennictwo przynosiło niewystarczające informacje. Wszystkie zalecenia opracowali lekarze uczestniczący w konferencji i nie były one przedmiotem wcześniejszej analizy instytucji zlecającej.

Zaprojektowano dokument mający służyć lekarzom zajmującym się dziećmi w wieku od 1 roku do 18 lat, u których:

- stosunek białka do kreatyniny w moczu (Up/c) wynosił ≥ 2 ¹¹
- stężenie albumin w surowicy wynosiło $\leq 2,5$ mg/dl

Podczas wstępnego badania dziecka z białkomoczem należy starannie ocenić objawy mogące sugerować ze-

spół nerczycowy. Wysypka w okolicy jarzmowej, powiększenie węzłów chłonnych, zapalenie stawów, gorączka i utrata masy ciała mogą być objawami tocznia rumieniowatego układowego, zaś uogólnione powiększenie węzłów chłonnych wraz z powiększeniem wątroby i śledziony mogą sugerować występowanie chłoniaka. Oba te zaburzenia wymagają innej oceny i odmiennego postępowania i nie uwzględniono ich w omawianym dokumencie.

Ocena dzieci z zespołem nerczycowym

Podczas wstępnej oceny zaleca się uwzględnienie:

- badania ogólnego moczu
- wartości Up/c w pierwszej porannej próbce moczu
- stężenia elektrolitów, mocznika, kreatyniny i glukozy w surowicy
- stężenia cholesterolu
- stężenia albumin w surowicy
- stężenia składowej C3 układu dopełniacza
- stężenia przeciwciał przeciwwądrowych (u dzieci w wieku ≥ 10 lat lub wykazujących jakiegokolwiek objawy tocznia rumieniowatego układowego)
- badań serologicznych w kierunku wirusów zapalenia wątroby typu B i C oraz HIV w populacjach obciążonych dużym ryzykiem
- stężenia oczyszczonej pochodnej białkowej (PPD),
- biopsji nerki u dzieci w wieku ≥ 12 lat

Zaleca się mikroskopową ocenę moczu w celu rozpoznania krwinkomoczu, wałeczków komórkowych i innych cech zespołu nerczycowego, które powinny

ukierunkować badania raczej na kłębuszkowe zapalenie nerek niż pierwotny zespół nerczycowy. Wartość Up/c w pierwszej porannej próbce moczu określa nasilenie białkomoczu, na które nie ma wpływu łagodne zwiększenie wydzielania białka z moczem w odpowiedzi na zmianę pozycji ciała. Przesiewowa ocena stężeń składowej C3 układu dopełniacza i przeciwciał przeciwjądrowych służy wykryciu chorób przebiegających z białkomoczem i współistniejącym niedoborem dopełniacza, takich jak błoniasto-rozplamowe kłębuszkowe zapalenie nerek i układowy toczeń rumieniowaty, wymagających przeprowadzenia dodatkowych badań laboratoryjnych oraz biopsji nerki.

U dzieci w wieku powyżej 12 lat zaleca się wykonywanie biopsji nerki z uwagi na częstość rozpoznawania innych zaburzeń niż zespół ze zmianami submikroskopowymi. Na rycinie 1 przedstawiono podsumowanie wyników 223 biopsji nerki wykonanych w latach 2001-2006 w ośrodku referencyjnym położonym w południowo-wschodniej części Stanów Zjednoczonych. U większości dzieci poddanych w tym regionie biopsji nerki z powodu białkomoczu rozpoznano FSGS.

Definicje

W odniesieniu do zespołu nerczycowego powszechnie stosuje się następujące określenia.

Remisja. Up/c <0,2 lub ujemny wynik próby testu paskowego Albustix (Albustix, Miles, Inc., Diagnostics Division, Elkhart, IN) albo śladowe ilości białka utrzymujące się przez 3 dni.

Nawrót. Po okresie remisji zwiększenie wartości Up/c do ≥ 2 w pierwszej porannej próbce moczu lub odczyt Albustix ≥ 2 przez 3-5 kolejnych dni.

Częste nawroty. Dwa lub więcej nawrotów w ciągu pół roku po rozpoczęciu leczenia lub ≥ 4 nawroty w ciągu roku w jakimkolwiek okresie.

Steroidozależność. Nawrót po zmniejszeniu dawki lub w ciągu 2 tygodni po przerwaniu leczenia steroidami.

Steroidoodporność. Niemożność wzbudzenia remisji w ciągu 4 tygodni codziennego leczenia steroidami. Rozbieżności w definiowaniu zespołu nerczycowego opornego na steroidy utrudniają porównanie wyników opisywanych strategii leczenia.^{2,12,13} Na podstawie badania ISKDC u 95% dzieci z zespołem nerczycowym odpowiadającym na steroidy białkomocz ustąpił w ciągu 4 tygodni codziennego stosowania glikokortykosteroidów, a u 100% po dodatkowym podawaniu ich co drugi dzień przez kolejne 3 tygodnie.² We wspólnych wytycznych w definicji oporności na steroidy przyjęto granicę 4 tygodni doustnego przyjmowania glikokortykosteroidów, leczenie to można jednak kontynuować i ponownie oceniać występowanie opornego na steroidy zespołu nerczycowego, co pozwoli na wyłonienie chorych odpowiadających z opóźnieniem. Dawki glikokortykosteroidów podaje się w mg/kg lub mg/m². W opublikowanych badaniach poświęconych zespołowi

nerczycowemu u dzieci dawki glikokortykosteroidów podawano zarówno w mg/kg, jak i w mg/m². Dawki zapisywane obecnie będą się różnić w zależności od stosowanych standardów, zwłaszcza krańcowych wartości masy ciała, w piśmiennictwie nie udowodniono jednak, aby któryś ze schematów był skuteczniejszy niż inne.

Leczenie

Wstępne leczenie dzieci z zespołem nerczycowym

- Prednizon 2 mg/kg/24 h przez 6 tygodni (maksymalnie 60 mg)
- Następnie prednizon 1,5 mg/kg co drugi dzień przez 6 tygodni (maksymalnie 40 mg)
- Wstępne leczenie nie wymaga zmniejszania dawki steroidów⁵

Wstępne leczenie dzieci z zespołem nerczycowym opiera się na wynikach badań przedstawionych na rycinie 2. W tej serii badań oceniano skuteczność wstępnego leczenia prednizonem trwającego 4-28 tygodni.^{2-5,14,15} W schemacie 12-tygodniowym przez 6 tygodni prednizon podawano w dawce 60 mg/m²/24 h (2 mg/kg/24 h), a przez kolejnych 6 tygodni w dawce 40 mg/m²/24 h (1,5 mg/kg), co drugi dzień. Zespół ustalający wspólne stanowisko zalecił stosowanie tego schematu z uwagi na jego maksymalną skuteczność przy minimalnych działaniach niepożądanych glikokortykosteroidów.^{5,15-18} Wyniki kilku badań przeprowadzonych w Indiach, Europie i Japonii spowodowały podjęcie próby zmiany tego schematu, polegającej na stopniowym zmniejszaniu dawkowania leku w późniejszym okresie, dodaniu cyklosporyny lub zmniejszeniu wstępnego prednizonu do 40 mg/m²/24 h, nie stwierdzono jednak istotnej poprawy ani wydłużenia remisji w porównaniu z uzyskiwaną po stosowaniu tradycyjnego schematu 12-tygodniowego.^{14,16,18,19} Przerwanie podawania prednizonu po 12 tygodniach bez wcześniejszego stopniowego zmniejszania dawki nie jest niekorzystne i może ograniczyć ujemny wpływ długotrwałego stosowania leku. Oczekuje się, że ten schemat pozwoli na uzyskanie dwuletniej remisji u 49% leczonych, a częstych remisji u 29%.

Leczenie pierwszego nawrotu lub stosowane u chorych z rzadkimi nawrotami

- Prednizon 2 mg/kg/24 h do ustąpienia białkomoczu lub występowania jego śladowych ilości przez 3 kolejne dni
- Następnie prednizon 1,5 mg/kg co drugi dzień przez 4 tygodnie

Leczenie pierwszego nawrotu zespołu nerczycowego lub rzadkich nawrotów wymaga znacznie mniejszych dawek glikokortykosteroidów niż leczenie wstępne. Dawkę odpowiadającą 2 mg/kg/24 h prednizonu utrzymuje się do czasu ustąpienia białkomoczu przez 3 dni, po czym należy ją zmniejszyć i podawać lek co drugi dzień przez 4 tygodnie.²⁰

Możliwości leczenia częstych nawrotów zespołu nerczycowego

- Prednizon 2 mg/kg/24 h do czasu ustąpienia białkomoczu przez 3 dni, potem 1,5 mg/kg co drugi dzień przez 4 tygodnie, następnie stopniowe zmniejszanie dawki przez 2 miesiące o 0,5 mg/kg co drugi dzień (ogółem: 3-4 miesiące)
- Doustnie cyklofosfamid 2 mg/kg/24 h (dawka wyliczana na podstawie należnej masy ciała) przez 12 tygodni (skumulowana dawka 168 mg/kg). Lek podawany wraz z prednizonem – do czasu uzyskania remisji (2 mg/kg/24 h), a następnie w dawce zmniejszonej do 1,5 mg/kg co drugi dzień przez 4 tygodnie, a następnie stosowanym przez kolejne 4 tygodnie w stopniowo zmniejszanej dawce
- Mykofenolan mofetylu 25-36 mg/kg/24 h (maksymalnie 2 g/24 h) w dwóch dawkach podzielonych przez 1-2 lata wraz z prednizonem w stopniowo malejącej dawce
- Cyklosporyna A 3-5 mg/kg/24 h w 2 dawkach podzielonych przez średnio 2-5 lat

Metody leczenia chorych z częstymi nawrotami zespołu nerczycowego polegają na długotrwałym stosowaniu glikokortykosteroidów, leków cytotoksycznych, mykofenolanu mofetylu lub inhibitorów kalcyneuryny. Jeśli nie pojawiają się objawy toksycznego działania glikokortykosteroidów, można zastosować schemat długotrwałego dawkowania. Nie opublikowano jednoznacznych danych dotyczących optymalnego przedłużonego stosowania prednizonu ani jakiegokolwiek innej możliwości leczenia chorych z częstymi nawrotami zespołu nerczycowego, dlatego te zalecenia są w dużej mierze oparte na opiniach.

Leki cytotoksyczne, w tym cyklofosfamid lub chlorambucyl, stosowane wraz z glikokortykosteroidami, wzbudzają utrzymującą się remisję u 72% chorych z częstymi nawrotami zespołu nerczycowego po 2 latach i u 36% chorych po 5 latach.²¹ Na podstawie metaanalizy badań poświęconych zespołowi nerczycowemu u dzieci stwierdzono znaczący profil toksyczności leków z tej grupy. Spowodowały one zgon 1% chorych, ciężkie zakażenia bakteryjne u 1,5% oraz późne zachorowanie na nowotwór złośliwy u 0,2-0,6%. U 3% chorych przyjmujących chlorambucyl opisywano napady drgawkowe. Po stosowaniu leków cytotoksycznych obserwowano ponadto upośledzenie płodności. W porównaniu z cyklofosfamidem chlorambucyl cechuje nieco szerszy profil toksyczności, nie jest przy tym skuteczniejszy.²¹

Sześciomiesięczny schemat leczenia mykofenolanem mofetylu wraz ze stopniowo malejącymi dawkami prednizonu pozwolił uzyskać remisję u 75% spośród 33 chorych w trakcie leczenia i utrzymać ją u 25% chorych po jego zakończeniu.²² Częstość nawrotów zmniejszyła się w tej grupie z 1 epizodu co 2 miesiące przed włączeniem mykofenolanu mofetylu do 1 epizodu co 14,7 miesiąca w trakcie leczenia.²²

Stosowanie cyklosporyny przez 2-5 lat przyniosło remisję u 60% chorych w pierwszym roku leczenia.^{23,24}

W drugim roku przyjmowania cyklosporyny remisja utrzymała się zaledwie u 28% dzieci.²⁵ Do 40% spośród tych chorych może wymagać dodatkowego leczenia prednizonem co drugi dzień w celu utrzymania remisji. Po przerwaniu podawania cyklosporyny obserwowano duży odsetek nawrotów.²⁵ Nefrotoksyczne działanie cyklosporyny nakazuje staranne monitorowanie czynności nerek oraz stężeń leku we krwi. Takrolimus, alternatywny inhibitor kalcyneuryny, nie ma korzystniejszego profilu neurotoksyczności. Ryzyko uszkodzenia czynności nerek sprawia, że inhibitory kalcyneuryny zaliczono dopiero do trzeciej linii leczenia chorych z częstymi nawrotami zespołu nerczycowego.^{23,25,26}

Leczenie steroidozależnego zespołu nerczycowego

- Glikokortykosteroidy stosowane są najchętniej, jeśli tylko nie powodują znaczących działań niepożądanych
- Inną metodę wybiera się na podstawie określenia stosunku ryzyka do korzyści wynikających z jej użycia
- Cyklosporyna A 3-5 mg/kg/24 h w 2 dawkach podzielonych
- Takrolimus 0,05-0,1 mg/kg/24 h w 2 dawkach podzielonych
- Mykofenolan mofetylu 24-36 mg/kg/24 h lub 1200 mg/m²/24 h w 2 dawkach podzielonych (maksymalnie 2 g/24 h)

Zespół nerczycowy steroidozależny występuje u około 24% dzieci dotkniętych tą chorobą.²⁷ U niektórych długotrwałe stosowanie małych dawek glikokortykosteroidów podawanych codziennie lub co drugi dzień pozwala utrzymać remisję, u wielu jednak nadal występują nawroty. U wielu chorych stwierdza się wywoływane przez steroidy działania niepożądane, takie jak otyłość, nadciśnienie tętnicze lub zaćma, co motywuje praktykujących lekarzy do poszukiwania metod zastępujących leczenie steroidami.

W piśmiennictwie angielskim nie opisywano randomizowanych badań kontrolowanych oceniających zastosowanie protokołów niezawierających steroidów u chorych na zespół nerczycowy steroidozależny. W pojedynczym badaniu europejskim uzyskano poprawę wyniku leczenia po zastąpieniu prednizonu deflazakortem u 40 dzieci.²⁸ W Stanach Zjednoczonych deflazakort nie jest dostępny. Ryzyko nawrotu choroby w okresie bez glikokortykosteroidów można zmniejszyć, stosując cyklosporynę, lewamizol, mykofenolan mofetylu, mizorybinę (nieдоступna w Stanach Zjednoczonych), cyklofosfamid lub chlorambucyl.^{21,29-32} U dzieci uzależnionych od steroidów cyklofosfamid podawany doustnie w dawce 2-3 mg/kg/24 h przez 8-12 tygodni pozwala na uzyskanie 2-letniej remisji u 40% leczonych, 5-letniej u 24% i długotrwałej u 17%.^{21,32} Z uwagi na powodowanie przez cyklofosfamid poważnych działań niepożądanych leki cytotoksyczne zalicza się do trzeciej linii leczenia zespołu nerczycowego steroidozależnego.

Postępowanie u chorych na steroidooporny zespół nerczykowy

- Biopsja nerki
- Schemat leczenia dostosowany do wyniku badania histopatologicznego wycinka nerki
- Zapewnienie optymalnego postępowania wspomagającego

Oporność na steroidy obciąża chorego większym ryzykiem powikłań zespołu nerczykowego i progresji choroby do schyłkowej niewydolności nerek.^{33,34} Celem leczenia chorych na steroidooporny zespół nerczykowy jest uzyskanie całkowitego ustąpienia białkomoczu i zachowanie czynności nerek. Badania przeprowadzone z udziałem zarówno dorosłych, jak i dzieci, ujawniły jednak wydłużenie zachowania czynności nerek u chorych z częściową remisją, za którą uznano zmniejszenie białkomoczu o 50% w stosunku do wartości wyjściowej, w porównaniu z chorymi, u których nie opanowano białkomoczu.^{33,34} Z uwagi na ryzyko wystąpienia schyłkowej niewydolności nerek oraz potencjalną przydatność wyniku badania histopatologicznego podczas podejmowania decyzji o sposobie leczenia, przed włączeniem terapii u chorych na zespół nerczykowy steroidooporny nefrologi wykonują biopsję nerki.

Nie ustalono ostatecznie optymalnego leczenia takich chorych, wiadomo jednak, że uzyskanie najlepszego wyniku wymaga pełnej znajomości możliwości terapeutycznych oraz całkowitego zaangażowania nefrologa dziecięcego. Z powodu braku wystarczających randomizowanych badań kontrolowanych nie można ustalić wyraźnych, opartych na dowodach wytycznych postępowania.

Wyróżnia się 3 główne kategorie leczenia chorych na zespół nerczykowy steroidooporny: 1) leczenie immunosupresyjne, 2) leczenie immunostymulujące oraz 3) leczenie nieimmunosupresyjne. Najczęściej wykorzystywane leczenie immunosupresyjne polega na podawaniu inhibitorów kalcyneuryny, mykofenolanu mofetylu, podawania metyloprednizolonu w postaci dożylnych „pulsów” oraz stosowaniu leków cytotoksycznych.³⁵⁻⁴¹ Do innych, rzadko wykorzystywanych lub budzących kontrowersje metod, należą plazmaferezy i immunoabsorpcja.⁴² Trwają badania nad nowymi lekami, ale na razie nie określono ich bezpieczeństwa ani skuteczności.⁴³⁻⁴⁵ Jedynym opisywanym lekiem immunostymulującym jest lewamizol, który nie jest jednak powszechnie dostępny. Ostatnią z metod jest leczenie nieimmunosupresyjne, polegające na podawaniu inhibitorów enzymu konwertującego angiotensynę (ACE-I), antagonistów receptora angiotensynowego (ARB) oraz witaminy E.^{33,46} Szczegółowe zalecenia terapeutyczne wykraczają poza zakres omawianych wytycznych.

Leczenie ACE-I i ARB

- Stosowanie ACE-I lub ARB zaleca się u chorych na zespół nerczykowy steroidooporny

- Należy rozważyć zastosowanie ACE-I lub ARB u chorych na zespół nerczykowy steroidozależny lub często nawracający

- Należy się skonsultować w sprawie przeciwwskazań do podawania ACE-I lub ARB w czasie ciąży

Stwierdzono, że zahamowanie układu renina-angiotensyna osłabia postęp chorób nerek, zwłaszcza przebiegających z nasilonym białkomoczem.⁴⁷⁻⁴⁹ W kilku badaniach wykazano zmniejszenie białkomoczu dzięki zastosowaniu ACE-I lub ARB.^{33,48-50} Leki te są na ogół dobrze tolerowane, udokumentowano jednak również powodowanie przez nie działań niepożądanych, takich jak hiperkaliemia, obrzęk naczyniowy, kaszel (ACE-I) oraz – rzadko – ostra niewydolność nerek. Skojarzone podawanie ACE-I z ARB może jednocześnie zwiększać skuteczność leczenia i nasilać jego działania niepożądane.^{51,52} Kobiety w wieku rozrodczym należy skierować na konsultację w związku z możliwością teratogennego działania ACE-I i ARB.⁵³

Leczenie nadciśnienia tętniczego

- Obniżenie ciśnienia tętniczego krwi do <90 centyla wartości prawidłowych⁵⁴
- Chorym otyłym zaleca się stosowanie diety ubogosodowej, ćwiczenia fizyczne i zmniejszenie masy ciała
- Długotrwałe podawanie ACE-I lub ARB

Nadciśnienie tętnicze występuje u 13-51% dzieci chorych na zespół nerczykowy.^{55,56} Po uzyskaniu remisji choroby ciśnienie tętnicze krwi zwykle się poprawia.⁵⁶ Przy rozpoczynaniu terapii hipotensyjnej inhibitory ACE-I lub ARB, które zmniejszają białkomocz i regulują ciśnienie tętnicze są lekami pierwszego rzutu.⁵⁷

Leczenie obrzęków

- Należy uprzedzić opiekunów dziecka o możliwości wystąpienia powikłań w postaci obrzęków
- Rozważyć zastosowanie diety ubogosodowej, umiarkowanego ograniczenia podaży płynów, zastosowanie leków moczopędnych i wlewów albumin.

Obrzęki są jednym z głównych objawów zespołu nerczykowego. Zaburzenia oddychania mogą być spowodowane obrzękiem płuc lub przesięciem płynu do jamy opłucnej i wymagają natychmiastowej interwencji lekarza. Powszechnie zaleca się ograniczenie podaży sodu do 1500-2000 mg/24 h. Chorzy ze znacznymi obrzękami i sączeniem się płynu z tkanek wymagają monitorowania, ponieważ są narażeni na zakażenie. Pojawienie się znacznych obrzęków wymaga niekiedy interwencji farmakologicznej z użyciem moczopędnych leków pętlowych, tiazydowych oraz wlewu 25% roztworu albumin. Podawane w dużych dawkach lub długotrwałe leki moczopędne mogą wywołać hipokaliemię, zaostrzyć przebieg hiponatremii, zmniejszyć objętość płynu wewnątrznaczyniowego oraz zwiększyć ryzyko wystąpienia ostrej niewydolności nerek. Zastosowanie wlewów 25% roztworu albumin oraz leków moczopędnych jest wprawdzie środkiem doraźnym, wykorzystuje się je jednak u dzieci ze znacznymi obrzękami. Podanie albumin

we wlewie powoduje niekiedy gwałtowne zwiększenie objętości płynu wewnątrznaczyniowego, co przyczynia się do wystąpienia nadciśnienia tętniczego, obrzęku płuc i zastoinowej niewydolności serca.⁵⁸

Powikłania

Powikłania zespołu nerczycowego u dzieci zależą od aktywności choroby i zastosowanego leczenia. Ostry przebieg zespołu nerczycowego zwiększa ryzyko wystąpienia wywołanych leczeniem zaburzeń wzrostu, zaburzeń gospodarki lipidowej (dyslipidemii), zakażeń oraz zmian zakrzepowo-zatorowych.

Otyłość i zaburzenia wzrostu

- Monitorowanie BMI i wzrostu liniowego
 - Porady dotyczące masy ciała
 - U chorych niskich i otyłych należy rozważyć metody alternatywne dla leczenia glikokortykosteroidami
- Glikokortykosteroidy mogą zaburzać wzrost i zwiększyć BMI. Ten wpływ jest proporcjonalny do dawki oraz czasu trwania choroby i leczenia.⁵⁹⁻⁶³ Strategie leczenia bez glikokortykosteroidów poprawiają wzrost.^{59,64,65} Podawanie glikokortykosteroidów zwiększa BMI,^{59,66,67} natomiast strategie alternatywne zmniejszają.^{59,65} Zaleca się konsultowanie dzieci chorych na zespół nerczycowy z dietetykiem.

Dyslipidemia

- Dieta ubogotłuszczowa
- Jeśli stężenie frakcji LDL cholesterolu na czczo wynosi stale > 160-190 mg/dl, należy rozważyć włączenie leków obniżających stężenie cholesterolu
- Konsultacja w sprawie przeciwwskazań do zastosowania inhibitorów reduktazy 3-hydroksy-3-metyloglutarylokoenzymu A (HMG-CoA) w czasie ciąży

U dzieci chorych na zespół nerczycowy można się spodziewać wystąpienia dyslipidemii i ustępowania jej w okresie remisji. W przebiegu opornego na leczenie zespołu nerczycowego dyslipidemia utrzymuje się stale. W badaniach u dorosłych utrzymujący się zespół nerczycowy może być skojarzony z miażdżycą tętnic i zwiększonym ryzykiem wystąpienia choroby wieńcowej. Wyniki jednego z retrospektywnych badań sugerują jednak, że nawracający zespół nerczycowy w dzieciństwie nie zwiększa zagrożenia chorobami układu sercowo-naczyniowego.⁶⁸ Leczenie obejmuje konsultację dietetyka i ograniczenie spożycia tłuszczów do <30% kalorii, tłuszczów nasyconych do <10% kalorii, a cholesterolu do <300 mg/24 h.

U dorosłych chorych na zespół nerczycowy leczenie inhibitorami reduktazy HMG-CoA korzystnie wpływa na dyslipidemię, a także na progresję przewlekłej choroby nerek.^{69,70} W wytycznych dotyczących leczenia zaburzeń gospodarki tłuszczowej w dzieciństwie zaproponowano zastosowanie inhibitorów reduktazy HMG-CoA u dzieci z utrzymującą się dyslipidemią w przebiegu steroidoopornego zespołu nerczycowego, brakuje jednak randomizowanych badań oceniających wpływ takiego postępowania.

Zakażenia

- Należy uprzedzić o możliwości wystąpienia objawów zakażenia, takich jak zapalenie tkanki łącznej, zapalenie otrzewnej lub bakteriemia
- Rozpocząć empiryczne leczenie zapalenia otrzewnej do czasu uzyskania wyniku posiewu

Zakażenia są powikłaniem powszechnie występującym u dzieci chorych za zespół nerczycowy i znaczącą przyczyną ich umieralności.⁷² Pojawienie się obrzęków z towarzyszącym sączeniem płynu z tkanek wymaga starannego monitorowania w kierunku wtórnych powikłań infekcyjnych, w tym zapalenia tkanki łącznej. Samoistne bakteryjne zapalenie otrzewnej z silnym bólem brzucha, objawami otrzewnowymi, a niekiedy objawami posocznicy, jest również powikłaniem przyczyniającym się do znacznej chorobowości i umieralności.⁷³⁻⁷⁵ Wystąpieniu zapalenia otrzewnej sprzyja wiele czynników, takich jak zmniejszenie stężenia albumin w surowicy, wodobrzusze oraz zaburzenia układu odpornościowego.^{74,76} Ostateczne rozpoznanie zapalenia otrzewnej wymaga wykonania posiewu płynu pobranego z jamy otrzewnej, a także barwienia metodą Grama i oznaczenia liczby komórek w płynie. Niekiedy współistnieje bakteriemia.

Chociaż drobnoustrojem najczęściej wywołującym zapalenie otrzewnej w przebiegu zespołu nerczycowego u dzieci jest paciorkowiec zapalenia płuc (*Streptococcus pneumoniae*), znaczny odsetek samoistnych bakteryjnych zapaleń otrzewnej powodują też zakażenia bakteriami Gram-ujemnymi.^{72,73,75,77} Brakuje danych potwierdzających skuteczność stosowania penicyliny w zapobieganiu zapaleniu otrzewnej w tej grupie chorych.⁷⁸ Należy wyważyć potencjalne korzyści i ryzyko wystąpienia reakcji alergicznych oraz rozwój oporności drobnoustrojów na leki.⁷⁷ Zaleca się podanie 23-walentnej lub 7-walentnej skojarzonej szczepionki przeciw pneumokokom, aby zapewnić odporność na zakażenia wieloma szczepami pneumokoków.

Zmiany zakrzepowo-zatorowe

- Ocena dzieci ze zmianami zakrzepowo-zatorowymi w kierunku nadkrzepliwości,
- Leczenie przeciwzakrzepowe u dzieci z zespołem nerczycowym i zmianami zakrzepowo-zatorowymi.

Zmiany zakrzepowo-zatorowe powstają u 2-5% dzieci z zespołem nerczycowym.⁷⁹⁻⁸¹ Wydaje się, że ryzyko ich wystąpienia jest większe u dzieci ze steroidoopornym zespołem nerczycowym.⁸¹ Potencjalne zaburzenia to zakrzepica żył głębokich, zatok mózgowia i żył nerkowych, zatorowość płucna oraz zakrzepica tętnicza.

Uważa się, że w przebiegu zespołu nerczycowego występuje wiele czynników sprzyjających rozwojowi zmian zakrzepowo-zatorowych. Są wśród nich utrata z moczem czynników hamujących krzepnięcie (np. antytrombiny III) i zwiększone stężenia czynników prokoagulacyjnych (np. fibrynogenu).⁸⁰ U chorych na zespół nerczycowy liczba krwinek płytkowych często jest zwiększona i mają one większą skłonność do agregacji.⁸²

Czynnikiem ryzyka zakrzepicy jest również zmniejszenie objętości krwi krążącej w wyniku odwodnienia i przyjmowania leków moczopędnych.⁸¹

Chociaż nie przeprowadzono dotąd badań z grupą kontrolną przyjmującą placebo, stosowanie leków przeciwkrzepliwych u dzieci z zespołem nerczycowym wydaje się korzystne. Możliwości terapeutyczne to heparyna, heparyny drobnocząsteczkowe oraz podawana doustnie warfaryna.^{81,83-85} U niektórych dzieci skuteczne jest leczenie fibrynolityczne, ale korzyściom wynikającym z jego stosowania należy przeciwstawić zwiększone ryzyko wystąpienia powikłań.^{81,86,87}

W okresie aktywności choroby i zwiększonego zagrożenia powikłaniami zakrzepowo-zatorowymi należy zachęcać dzieci do utrzymywania aktywności ruchowej i unikania długotrwałego leżenia w łóżku. Nie wiadomo, jaką rolę odgrywa profilaktyczne leczenie przeciwzakrzepowe, np. małymi dawkami kwasu acetylosalicylowego. Jego zastosowanie może być wskazane u dzieci po przebytych zdarzeniach zakrzepowo-zatorowych, stanach nadmiernej krzepliwości poprzedzających wystąpienie zespołu nerczycowego, u chorych na steroidooporny zespół nerczycowy oraz wówczas, gdy w świetle żyły centralnej utrzymywany jest cewnik.⁸⁸ Potencjalne wady i zalety takiego postępowania należy oceniać indywidualnie.

Szczepienia

- Immunizacja 23-walentną lub 7-walentną skojarzoną szczepionką przeciw pneumokokom
- Coroczna immunizacja inaktywowaną szczepionką przeciw grypie chorych z zaburzeniami układu odpornościowego lub aktywnym przebiegiem zespołu nerczycowego, a także ich domowników
- Odroczenie immunizacji żywymi szczepionkami:
 - do czasu zmniejszenia dawki prednizonu do <2 mg/kg/24 g (maksymalnie 20 mg)
 - przez 3 miesiące po zakończeniu podawania leków cytotoksycznych
 - przez miesiąc po zakończeniu codziennego stosowania innej formy immunosupresji
- Szczepienie przeciw ospie wietrznej, jeśli dziecko nie nabyło przeciw niej odporności, o czym świadczą dane z książeczki szczepień, wywiad chorobowy lub wynik oceny serologicznej
- Podanie immunoglobuliny nieimmunizowanym chorym z zaburzeniami odporności
- Rozważenie dożylnego podania acykłowiru dzieciom z zaburzeniami odporności, gdy pojawią się wykwity ospy wietrznej

U dzieci chorych na zespół nerczycowy szczepienia odgrywają szczególnie ważną rolę. Z uwagi na wpływ

TABELA. Zalecenia dotyczące monitorowania dzieci z zespołem nerczycowym

	Domowe oznaczenie białka w moczu	Masa ciała, wzrost, BMI	Ciężnienie tętnicze krwi	Kreatynina	Elektrolity	Glukoza w surowicy	CBC	Profil lipidów	Stężenia leku	Czynność wątroby	Badanie ogólne moczu	CPK
Przebieg choroby												
Łagodny (steroidowzależny)	•	•	•								•	
Umiarkowany (częste nawroty, steroidozależny)	•	•	•	•				•			•	
Ciężki (steroidooporny)	•	•	•	•				•			•	
Leczenie												
Kortykosteroidy		•	•			•		•				
Cyklofosfamid				•			•					
Mykofenolan mofetylu							•			•		
Inhibitory kalcyneryny			•	•				•				
ACE-I/ARB			•	•			•					
Inhibitory reduktazy HMG-CoA												•

CBC – pełna morfologia krwi, CPK – kinaza kreatyniny.

zespołu nerczycowego na osłabienie odporności są one narażone na cięższy przebieg zakażeń.⁸⁹ Ponadto są szczególnie podatne na choroby wywołane zakażeniem pneumokokami.⁷⁵ U dzieci leczonych immunosupresyjnie ospa wietrzna może stwarzać zagrożenie życia.⁸⁹ Udowodniono, że szczepienie dzieci chorych na zespół nerczycowy jest bezpieczne i skuteczne i można je przeprowadzać zgodnie z zaleceniami dotyczącymi podawania żywych szczepionek.⁹⁰⁻⁹³

Monitorowanie

W tabeli podsumowano zalecenia dotyczące monitorowania chorych, w zależności od ciężkości przebiegu zespołu nerczycowego i zastosowanego schematu leczenia.

Podsumowanie

Zespół nerczycowy u dzieci jest przewlekłą chorobą i najlepiej, jeśli ich leczenie prowadzi zespół przygotowany do sprawowania stałej opieki nad nimi. Chore dzieci i ich rodziców trzeba poinformować o złożonym leczeniu, w tym konieczności właściwego przyjmowania leków, przestrzegania zaleceń dietetycznych oraz monitorowania stanu zdrowia. Stwierdzono, że początkowe 12-tygodniowe leczenie glikokortykosteroidami zmniejsza częstość nawrotów zespołu nerczycowego u dzieci odpowiadających na podawanie steroidów.^{2,3} Uniknięcie działań niepożądanych takiego postępowania wymaga jednak starannego i przewidującego ich wystąpienie prowadzenia i wspierania rodzin przez wielospecjalistyczny zespół.

Powikłania występujące u dzieci z zespołem nerczycowym są spowodowane zarówno aktywnością choroby, jak i jej leczeniem, i należy je przewidzieć. Do częstych powikłań przewlekłego przyjmowania steroidów należą nadciśnienie tętnicze, otyłość oraz zaburzenia wzrostu. Mogą się też pojawić nieprawidłowości w mineralizacji kości. Stosowanie schematów pozbawionych steroidów wymaga monitorowania swoistego dla podawanych leków. Działania niepożądane wahają się od nadciśnienia tętniczego i ostrej niewydolności nerek pod wpływem antagonistów kalcyneryny do niepłodności i możliwości powstania nowotworu złośliwego w przyszłości pod wpływem leków cytotoksycznych.

Chorzy na zespół nerczycowy steroidooporny są najbardziej narażeni na postępujące uszkodzenie nerek, powikłania przewlekłego zespołu nerczycowego oraz leczenia farmakologicznego. Opracowanie indywidualnego planu leczenia na podstawie badań histologicznych biopsji nerki i odpowiedzi na leczenie wymaga zaangażowania nefrologa dziecięcego w celu optymalnego leczenia zespołu nerczycowego i zminimalizowania chorobowości oraz umieralności.

Przedstawione w tym artykule wytyczne opierają się na podsumowaniu danych pochodzących z najlepszych opublikowanych doniesień, a także na opiniach ekspertów, jeśli dane te były niewystarczające. Poza opracowaniem

tych wytycznych zespół specjalistów ukazał możliwość udoskonalenia tego wspólnego dokumentu dzięki przeprowadzeniu dalszych badań.

Oświadczenie

Badanie było częściowo wspierane przez University of North Carolina Center for Education and Research on Therapeutics (kierownikiem badania był Alan Stilem, MD) i finansowane przez Agency for Healthcare Research and Quality, fundusz 2 U18HS10397-08.

Autorzy dziękują Sarze Massie, Sue Tolleson-Rinehart, Jackie MacHardy i Mollie Coleman.

Artykuł ukazał się oryginalnie w *Pediatrics*, Vol. 124, No. 2, August 2009, p. 747: Management of Childhood Onset Nephrotic Syndrome, wydawanym przez American Academy of Pediatrics (AAP). Polska wersja publikowana przez Medical Tribune Polska. AAP i Medical Tribune Polska nie ponoszą odpowiedzialności za nieścisłości lub błędy w treści artykułu, w tym wynikające z tłumaczenia z angielskiego na polski. Ponadto AAP i Medical Tribune Polska nie popierają stosowania ani nie ręczą (bezpośrednio lub pośrednio) za jakość ani skuteczność jakichkolwiek produktów lub usług zawartych w publikowanych materiałach reklamowych. Reklamodawca nie ma wpływu na treść publikowanego artykułu.

Piśmiennictwo

- Churg J, Habib R, White RH. Pathology of the nephrotic syndrome in children: a report for the International Study of Kidney Disease in Children. *Lancet*. 1970;760(1):1299–1302
- The primary nephrotic syndrome in children: identification of patients with minimal change nephrotic syndrome from initial response to prednisone—a report of the International Study of Kidney Disease in Children. *J Pediatr*. 1981;98(4):561–564
- Alternate-day versus intermittent prednisone in frequently relapsing nephrotic syndrome: a report of Arbeitsgemeinschaft für Pädiatrische Nephrologie. *Lancet*. 1979;1(8113):401–403
- Short versus standard prednisone therapy for initial treatment of idiopathic nephrotic syndrome in children. Arbeitsgemeinschaft für Pädiatrische Nephrologie. *Lancet*. 1988;1(8582):380–383
- Ehrich JH, Brodehl J. Long versus standard prednisone therapy for initial treatment of idiopathic nephrotic syndrome in children. Arbeitsgemeinschaft für Pädiatrische Nephrologie. *Eur J Pediatr*. 1993;152(4):357–361
- Srivastava T, Simon SD, Alon US. High incidence of focal segmental glomerulosclerosis in nephrotic syndrome of childhood. *Pediatr Nephrol*. 1999;13(1):13–18
- Licht C, Ben-Izhak O, On A, Levy J, Allon U. Childhood minimal change disease and focal segmental glomerulosclerosis: a continuous spectrum of disease? Pathologic study of 33 cases with longterm follow-up. *Am J Nephrol*. 1991;11(4):325–331
- Harris KM, Gordon-Larsen P, Chantala K, Udry JR. Longitudinal trends in race/ethnic disparities in leading health indicators from adolescence to young adulthood. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 2006;160(1):74–81
- Fagot-Campagna A, Pettitt DJ, Engelgau MM, et al. Type 2 diabetes among North American children and adolescents: an epidemiologic review and a public health perspective. *J Pediatr*. 2000;136(5):664–672
- Gipson DS, MacHardy N, Massengill S, et al. Variability in childhood onset nephrotic syndrome management in North America. 2009 In press
- Hogg RJ, Furth S, Lemley KV, et al. National Kidney Foundation's Kidney Disease Outcomes Quality Initiative clinical practice guidelines for chronic kidney disease in children and adolescents: evaluation, classification, and stratification. *Pediatrics*. 2003;111(6 pt 1):1416–1421
- Clarkson MR, Meara YM, Murphy B, Rennke HG, Brady HR. Collapsing glomerulopathy: recurrence in a renal allograft. *Nephrol Dial Transplant*. 1998;13(2):503–506
- Niaudet P, Gagnadoux MF, Broyer M. Treatment of childhood steroid-resistant idiopathic nephrotic syndrome. *Adv Nephrol Necker Hosp*. 1998;28:43–61
- Bagga A, Hari P, Srivastava RN. Prolonged versus standard prednisolone therapy for initial episode of nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol*. 1999;13(9):824–827
- Hodson EM, Knight JF, Willis NS, Craig JC. Corticosteroid therapy for nephrotic syndrome in children. *Cochrane Database Syst Rev*. 2005;(1):CD001533
- Hiraoka M, Tsukahara H, Matsubara K, et al. A randomized study of two long-course prednisolone regimens for nephrotic syndrome in children. *Am J Kidney Dis*. 2003;41(6):1155–1162
- Ksiazek J, Wyszynska T. Short versus long initial prednisone treatment in steroid-sensitive nephrotic syndrome in children. *Acta Paediatr*. 1995;84(8):889–893
- Hoyer PF, Brodehl J. Initial treatment of idiopathic nephrotic syndrome in children: prednisone versus prednisone plus cyclosporine A—a prospective, randomized trial. *J Am Soc Nephrol*. 2006;17(4):1151–1157
- Hiraoka M, Tsukahara H, Haruki S, et al. Older boys benefit from higher initial prednisolone therapy for nephrotic syndrome. *Kidney Int*. 2000;58(3):1247–1252
- Nephrotic syndrome in children: a randomized trial comparing two prednisone regimens in steroid-responsive patients who relapse early—report of the international study of kidney disease in children. *J Pediatr*. 1979;95(2):239–243
- Latta K, von S, Ehrich JH. A meta-analysis of cytotoxic treatment for frequently relapsing nephrotic syndrome in children. *Pediatr Nephrol*. 2001;16(3):271–282
- Hogg RJ, Fitzgibbons L, Bruick J, et al. Mycophenolate mofetil in children with frequently relapsing nephrotic syndrome: a report from the Southwest Pediatric Nephrology Study Group. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2006;1(6):1173–1178
- Gregory MJ, Smoyer WE, Sedman A, et al. Long-term cyclosporine therapy for pediatric nephrotic syndrome: a clinical and histologic analysis. *J Am Soc Nephrol*. 1996;7(4):543–549
- Kitano Y, Yoshikawa N, Tanaka R, Nakamura H, Ninomiya M, Ito H. Cyclosporin treatment in children with steroid-dependent nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol*. 1990;4(5):474–477
- Abeyagunawardena AS, Dillon MJ, Rees L, van't Hoff W, Trompeter RS. The use of steroid-sparing agents in steroid-sensitive nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol*. 2003;18(9):919–924
- Hulton SA, Jadresic L, Shah V, Trompeter RS, Dillon MJ, Barratt TM. Effect of cyclosporin A on glomerular filtration rate in children with minimal change nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol*. 1994;8(4):404–407
- Wong W. Idiopathic nephrotic syndrome in New Zealand children, demographic, clinical features, initial management and outcome after twelve-month follow-up: results of a three-year national surveillance study. *J Paediatr Child Health*. 2007;43(5):337–341
- Broyer M, Terzi F, Lehnert A, Gagnadoux MF, Guest G, Niaudet P. A controlled study of deflazacort in the treatment of idiopathic nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol*. 1997;11(4):418–422
- Fujieda M, Ishihara M, Morita T, et al. Effect of oral mizoribine pulse therapy for frequently relapsing steroid-dependent nephrotic syndrome. *Clin Nephrol*. 2008;69(3):179–184
- Niaudet P. Treatment of childhood steroid-resistant idiopathic nephrosis with a combination of cyclosporine and prednisone. French Society of Pediatric Nephrology. *J Pediatr*. 1994;125(6 pt 1):981–986
- Gellermann J, Querfeld U. Frequently relapsing nephrotic syndrome: treatment with mycophenolate mofetil. *Pediatr Nephrol*. 2004;19(1):101–104
- Vester U, Kranz B, Zimmermann S, Hoyer PF. Cyclophosphamide in steroid-sensitive nephrotic syndrome: outcome and outlook. *Pediatr Nephrol*. 2003;18(7):661–664

33. Gipson DS, Chin H, Presler TP, et al. Differential risk of remission and ESRD in childhood FSGS. *Pediatr Nephrol.* 2006; 21(3):344–349
34. Troyanov S, Wall CA, Miller JA, Scholey JW, Cattran DC. Focal and segmental glomerulosclerosis: definition and relevance of a partial remission. *J Am Soc Nephrol.* 2005;16(4):1061–1068
35. Prospective, controlled trial of cyclophosphamide therapy in children with nephrotic syndrome. Report of the International Study of Kidney Disease in Children. *Lancet.* 1974;2(7878):423–427
36. Garin EH, Orak JK, Hiott KL, Sutherland SE. Cyclosporine therapy for steroid-resistant nephrotic syndrome: a controlled study. *Am J Dis Child.* 1988;142(9):985–988
37. Hymes LC. Steroid-resistant, cyclosporine-responsive, relapsing nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol.* 1995;9(2):137–139
38. Lieberman KV, Tejani A. A randomized double-blind placebo-controlled trial of cyclosporine in steroid-resistant idiopathic focal segmental glomerulosclerosis in children. *J Am Soc Nephrol.* 1996; 7(1):56–63
39. Ponticelli C, Rizzoni G, Edefonti A, et al. A randomized trial of cyclosporine in steroid-resistant idiopathic nephrotic syndrome. *Kidney Int.* 1993; 43 (6): 1377–1384
40. Elhence R, Gulati S, Kher V, Gupta A, Sharma RK. Intravenous pulse cyclophosphamide: a new regime for steroid-resistant minimal change nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol.* 1994;8(1):1–3
41. Tarshish P, Tobin JN, Bernstein J, Edelmann CM. Cyclophosphamide does not benefit patients with focal segmental glomerulosclerosis: a report of the International Study of Kidney Disease in Children. *Pediatr Nephrol.* 1996;10(5):590–593
42. Feld SM, Figueroa P, Savin V, et al. Plasmapheresis in the treatment of steroid-resistant focal segmental glomerulosclerosis in native kidneys. *Am J Kidney Dis.* 1998;32(2):230–237
43. Cho ME, Smith DC, Branton MH, Penzak SR, Kopp JB. Pirfenidone slows renal function decline in patients with focal segmental glomerulosclerosis. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2007;2(5):906–913
44. Letavernier E, Bruneval P, Mandet C, et al. High sirolimus levels may induce focal segmental glomerulosclerosis de novo. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2007;2(2):326–333
45. Nakayama M, Kamei K, Nozu K, et al. Rituximab for refractory focal segmental glomerulosclerosis. *Pediatr Nephrol.* 2008; 23(3):481–485
46. Tahzib M, Frank R, Gauthier B, Valderrama E, Trachtman H. Vitamin E treatment of focal segmental glomerulosclerosis: results of an open-label study. *Pediatr Nephrol.* 1999;13(8):649–652
47. Gansevoort RT, Sluiter WJ, Hemmelder MH, de Zeeuw D, de Jong PE. Antiproteinuric effect of blood-pressure-lowering agents: a meta-analysis of comparative trials. *Nephrol Dial Transplant.* 1995; 10(11):1963–1974
48. Ellis D, Vats A, Moritz ML, Reitz S, Grosso MJ, Janosky JE. Long-term antiproteinuric and renoprotective efficacy and safety of losartan in children with proteinuria. *J Pediatr.* 2003;143(1):89–97
49. Bagga A, Mudigoudar BD, Hari P, Vasudev V. Enalapril dosage in steroid-resistant nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol.* 2004; 19(1):45–50
50. Yi Z, Li Z, Wu XC, He QN, Dang XQ, He XJ. Effect of foscipril in children with steroid-resistant idiopathic nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol.* 2006;21(7):967–972
51. Wolf G, Ritz E. Combination therapy with ACE inhibitors and angiotensin II receptor blockers to halt progression of chronic renal disease: pathophysiology and indications. *Kidney Int.* 2005;67(3):799–812
52. Hanevold CD. Acute renal failure during lisinopril and losartan therapy for proteinuria. *Pharmacotherapy.* 2006;26(9):1348–1351
53. Cooper WO, Hernandez-Diaz S, Arbogast PG, et al. Major congenital malformations after first-trimester exposure to ACE inhibitors. *N Engl J Med.* 2006;354(23):2443–2451
54. National High Blood Pressure Education Program Working Group on High Blood Pressure in Children and Adolescents. The fourth report on the diagnosis, evaluation, and treatment of high blood pressure in children and adolescents. *Pediatrics.* 2004; 114(2 suppl 4th report):555–576
55. 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):159–165
56. Küster S, Mehls O, Seidel C, Ritz E. Blood pressure in minimal change and other types of nephrotic syndrome. *Am J Nephrol.* 1990;10(suppl 1):76–80
57. Chiurciu C, Remuzzi G, Ruggenenti P. Angiotensin-converting enzyme inhibition and renal protection in nondiabetic patients: the data of the meta-analyses. *J Am Soc Nephrol.* 2005;16 (suppl 1):S58–S63
58. Haws RM, Baum M. Efficacy of albumin and diuretic therapy in children with nephrotic syndrome. *Pediatrics.* 1993;91(6):1142–1146
59. Tanaka R, Yoshikawa N, Kitano Y, Ito H, Nakamura H. Long-term cyclosporin treatment in children with steroid-dependent nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol.* 1993;7(3):249–252
60. Donatti TL, Koch VH, Fujimura MD, Okay Y. Growth in steroid-responsive nephrotic syndrome: a study of 85 pediatric patients. *Pediatr Nephrol.* 2003;18(8):789–795
61. Emma F, Sesto A, Rizzoni G. Long-term linear growth of children with severe steroid-responsive nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol.* 2003;18(8):783–788
62. Hegarty J, Mughal MZ, Adams J, Webb NJ. Reduced bone mineral density in adults treated with high-dose corticosteroids for childhood nephrotic syndrome. *Kidney Int.* 2005;68(5):2304–2309
63. Rüth EM, Kemper MJ, Leumann EP, Laube GF, Neuhaus TJ. Children with steroid-sensitive nephrotic syndrome come of age: long-term outcome. *J Pediatr.* 2005;147(2):202–207
64. Berns JS, Gaudio KM, Krassner LS, et al. Steroid-responsive nephrotic syndrome of childhood: a long-term study of clinical course, histopathology, efficacy of cyclophosphamide therapy, and effects on growth. *Am J Kidney Dis.* 1987;9(2):108–114
65. Elzouki AY, Jaiswal OP. Long-term, small dose prednisone therapy in frequently relapsing nephrotic syndrome of childhood: effect on remission, statural growth, obesity, and infection rate. *Clin Pediatr (Phila).* 1988;27(8):387–392
66. Foster BJ, Shults J, Zemel BS, Leonard MB. Risk factors for glucocorticoid-induced obesity in children with steroid-sensitive nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol.* 2006;21(7):973–980
67. Merritt RJ, Hack SL, Kalsch M, Olson D. Corticosteroid therapy-induced obesity in children. *Clin Pediatr (Phila).* 1986;25(3): 149–152
68. Lechner BL, Bockenbauer D, Iragorri S, Kennedy TL, Siegel NJ. The risk of cardiovascular disease in adults who have had childhood nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol.* 2004;19(7):744–748
69. Olbricht CJ, Wanner C, Thiery J, Basten A. Simvastatin in nephrotic syndrome. Simvastatin in Nephrotic Syndrome Study Group. *Kidney Int Suppl.* 1999;71:S113–S116
70. Valdivielso P, Moliz M, Valera A, Corrales MA, Sanchez-Chaparro MA, Gonzalez-Santos P. Atorvastatin in dyslipidaemia of the nephrotic syndrome. *Nephrology (Carlton).* 2003;8(2):61–64
71. Holmes KW, Kwiterovich PO Jr. Treatment of dyslipidemia in children and adolescents. *Curr Cardiol Rep.* 2005;7(6):445–456
72. Tain YL, Lin G, Cher TW. Microbiological spectrum of septicemia and peritonitis in nephrotic children. *Pediatr Nephrol.* 1999; 13(9):835–837
73. Krensky AM, Ingelfinger JR, Grupe WE. Peritonitis in childhood nephrotic syndrome: 1970–1980. *Am J Dis Child.* 1982;136(8):732–736
74. Hingorani SR, Weiss NS, Watkins SL. Predictors of peritonitis in children with nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol.* 2002;17(8): 678–682
75. Gorensen MJ, Lebel MH, Nelson JD. Peritonitis in children with nephrotic syndrome. *Pediatrics.* 1988;81(6):849–856
76. Matsell DG, Wyatt RJ. The role of I and B in peritonitis associated with the nephrotic syndrome of childhood. *Pediatr Res.* 1993; 34(1):84–88
77. Milner LS, Berkowitz FE, Ngwenya E, Kala U, Jacobs D. Penicillin resistant pneumococcal peritonitis in nephrotic syndrome. *Arch Dis Child.* 1987;62(9):964–965
78. McIntyre P, Craig JC. Prevention of serious bacterial infection in children with nephrotic syndrome. *J Paediatr Child Health.* 1998; 34(4):314–317

79. Mehls O, Andrassy K, Koderisch J, Herzog U, Ritz E. Hemostasis and thromboembolism in children with nephrotic syndrome: differences from adults. *J Pediatr.* 1987;110(6):862–867
80. Citak A, Emre S, Sairin A, Bilge I, Nayir A. Hemostatic problems and thromboembolic complications in nephrotic children. *Pediatr Nephrol.* 2000;14(2):138–142
81. Lilova MI, Velkovski IG, Topalov IB. Thromboembolic complications in children with nephrotic syndrome in Bulgaria (1974–1996). *Pediatr Nephrol.* 2000;15(1–2):74–78
82. Zwaginga JJ, Koomans HA, Sixma JJ, Rabelink TJ. Thrombus formation and platelet-vessel wall interaction in the nephrotic syndrome under flow conditions. *J Clin Invest.* 1994;93(1):204–211
83. Deshpande PV, Griffiths M. Pulmonary thrombosis in steroid-sensitive nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol.* 2005;20(5):665–669
84. Gangakhedkar A, Wong W, Pitcher LA. Cerebral thrombosis in childhood nephrosis. *J Paediatr Child Health.* 2005;41(4):221–224
85. Papachristou FT, Petridou SH, Printza NG, Zafeiriou DI, Gompakis NP. Superior sagittal sinus thrombosis in steroid-resistant nephrotic syndrome. *Pediatr Neurol.* 2005;32(4):282–284
86. Jones CL, Hebert D. Pulmonary thrombo-embolism in the nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol.* 1991;5(1):56–58
87. Share A, Uzun O, Blackburn ME, Gibbs JL. Prolonged local infusion of streptokinase in pulmonary artery thrombosis with nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol.* 1996;10(6):734–736
88. Andrew M, Michelson AD, Bovill E, Leaker M, Massicotte MP. Guidelines for antithrombotic therapy in pediatric patients. *J Pediatr.* 1998;132(4):575–588
89. Dowell SF, Bresee JS. Severe varicella associated with steroid use. *Pediatrics.* 1993;92(2):223–228
90. Quien RM, Kaiser BA, Deforest A, Polinsky MS, Fisher M, Baluarte HJ. Response to the varicella vaccine in children with nephrotic syndrome. *J Pediatr.* 1997;131(5):688–690
91. Alpay H, Yildiz N, Onar A, Temizer H, Ozcay S. Varicella vaccination in children with steroid-sensitive nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol.* 2002;17(3):181–183
92. Furth SL, Arbus GS, Hogg R, Tarver J, Chan C, Fivush BA. Varicella vaccination in children with nephrotic syndrome: a report of the Southwest Pediatric Nephrology Study Group. *J Pediatr.* 2003;142(2):145–148
93. American Academy of Pediatrics. Active and passive immunization. In: Pickering LK, Baker CJ, Long SS, McMillan JA, eds. *Red Book.* 27th ed. Elk Grove Village: American Academy of Pediatrics. 2006:9–40

Komentarz

Doc. dr hab. n. med. Helena Ziółkowska,
Katedra i Klinika Pediatrii i Nefrologii, Warszawski Uniwersytet Medyczny



Opierając się na własnym doświadczeniu klinicznym i analizie 344 artykułów wybranych za pomocą przeglądarki PubMed, nefrologi dziecięcy ze Stanów Zjednoczonych przedstawili zasady rozpoznawania i leczenia zespołu nerczycowego (ZN) u dzieci.

Autorzy uwzględnili nowsze leki stosowane w leczeniu ZN, takie jak mykofenolan mofetylu czy takrolimus. Zwrócili także uwagę na postępowanie wspomagające leczenie oraz zapobieganie powikłaniom zarówno choroby, jak i z powodu stosowanego leczenia. Artykuł nie uwzględnia najnowszych danych dotyczących postępowania w ZN u dzieci, takich jak konieczność wykonywania badań genetycznych w steroidoopornych postaciach ZN czy stosowania leków blokujących limfocyty B.

Warunkiem rozpoznania ZN jest stwierdzenie białkomoczu przekraczającego możliwości kompensacyjnej ustroju. Można stosować różne sposoby oceny białkomoczu. Jeśli stwierdza się wydalanie białka z moczem ≥ 50 mg/kg/24 h, ≥ 400 mg/m² p.c./1h, ≥ 1 g/m² p.c./24 h lub jeśli stosunek białka do kreatyniny w moczu (w mg/dl) (Up/c) $\geq 2,0$, należy rozpoznać ZN. Autorzy artykułu sugerują stosowanie tego ostatniego sposobu do rozpoznawania i monitorowania leczenia. W Polsce ocena wydalania białka i kreatyniny jest rzadziej stosowana, w większości ośrodków nefrologii dziecię-

cej stosuje się ocenę białkomoczu w dobowej zbiórce moczu. W praktyce ogólnopediatricznej przydatne jest szybkie oznaczanie stężenia białka w moczu za pomocą testów paskowych. Wyniki takich oznaczeń są również uwzględnione przez autorów artykułu do oceny leczenia ZN.

Najczęstszą przyczyną ZN u dzieci jest idiopatyczny zespół nerczycowy (IZN). Obejmuje on zmiany morfologiczne: od najłagodniejszych minimalnych (minimal change nephrotic syndrome, MCNS) przez bardziej zaawansowane – rozplemowe mezangium do szkliwienia kłębuszków. U tego samego chorego w kolejnych biopsjach nerki można stwierdzić różne obrazy morfologiczne, zależnie od czasu wykonania biopsji, czasu trwania choroby i podatności na stosowane leczenie.

Idiopatyczny zespół nerczycowy występuje w Europie z częstością 2-7 przypadków na 100 000 dzieci do 15 r.ż. Choroba ma charakter nawrotowy, co powoduje, że ogólna częstość jej występowania wynosi 16/100 000. W Polsce w latach 1978-1982 liczbę nowych przypadków ZN oceniono na 5,28/100 000 dzieci do 15 r.ż. rocznie (Uszycka-Karcz i wsp.). U młodszych dzieci z ZN stwierdza się wyraźną przewagę chłopców w stosunku do dziewczynek (3:1), czego nie obserwuje się już u młodzieży.

Z punktu widzenia patogenetycznego IZN jest wynikiem uszkodzenia podocytów. Podocytopatia może być wywołana przez krążący czynnik przepuszczalności białka, którego wytwarzanie może być związane z dysfunkcją limfocytów T, stwierdzaną w okresie rzutów ZN. Czynnik ten może być również wytwarzany przez limfocyty B lub powstawać w wyniku zaburzonych relacji między limfocytami T i B. Czynniki przepuszczalności białka wykrywane w okresie nawrotów ZN różnią się u dzieci ze zmianami minimalnymi i szklwieniem kłębuszków. Poza immunologicznymi przyczynami uszkodzenia kłębuszków zwraca się uwagę na wrodzone defekty, które polegają na nieprawidłowej budowie różnych białek wchodzących w skład błony filtracyjnej kłębuszka nerkowego. Do najbardziej rozpowszechnionych należą mutacje białek: nefryny i podocyny (odpowiednio geny *NPHS1* i *NPHS2*). Niezależnie od przyczyny ZN o ostatecznym rokowaniu i utrzymaniu prawidłowej czynności nerek decyduje odpowiedź na leczenie i możliwość uzyskania remisji choroby.

Uważa się, że około 90% przypadków ZN u dzieci charakteryzuje się steroidowrażliwością i pomyślnym rokowaniem,¹ mimo nawrotowego charakteru choroby. U większości dzieci przyczyną ZN są zmiany minimalne, które dobrze odpowiadają na leczenie. U pozostałych 10% dzieci stwierdza się ZN steroidooporny, który u 30-40% doprowadza do schyłkowej niewydolności nerek (SNN) w ciągu 10 lat obserwacji.² Najczęstszą przyczyną steroidoopornego ZN jest ogniskowe segmentowe stwardnienie kłębuszków (focal segmental glomerulosclerosis, FSGS). Przyjmuje się, że FSGS stanowi 7-10% przyczyn ZN u dzieci. U rasy czarnej FSGS występuje 3-7 razy częściej niż u białej (zarówno postać idiopatyczna, jak i wtórna w przebiegu zakażenia HIV i nefropatii heroinowej). Od 20 lat obserwuje się wzrost częstości występowania FSGS, szczególnie u rasy czarnej. W Stanach Zjednoczonych w latach 1980-2000 częstość idiopatycznego FSGS wzrosła 11-krotnie (z 0,2 do 2,3%). Obecnie FSGS jest najczęstszą przyczyną SNN spowodowanej pierwotną glomerulopatią (u dzieci 11% SNN).³ W latach 1994-2003 w dwóch amerykańskich referencyjnych ośrodkach nefrologii dziecięcej oceniano odpowiedź na leczenie 163 dzieci z nowo rozpoznany idiopatycznym ZN. Pierwotną steroidoopornością charakteryzowało się 15% dzieci z ZN, w ciągu następnych lat obserwacji u kolejnych stwierdzono wtórną steroidooporność tak, że łącznie 45% dzieci z obserwowanej grupy wykazywało steroidooporność.⁴ Ponieważ dane pochodzą z populacji amerykańskiej, a steroidooporność dotyczy częściej Afroamerykanów, nie można bezpośrednio odnosić tych danych do dzieci

europejskich, jednak wzrost częstości występowania steroidooporności jest faktem obserwowanym również w europejskich ośrodkach nefrologii dziecięcej.

U około 50% dzieci z ZN wrażliwym na steroidy rozwija się nawracająca postać ZN wymagająca stosowania dodatkowo leków immunosupresyjnych, takich jak cyklofosfamid, cyklosporyna A (CsA) czy mykofenolan mofetylu (MMF). Około 25% z tych chorych wymaga długotrwałego leczenia steroidami i innymi lekami immunosupresyjnymi, rozwijając zespół steroido- czy cyklosporynozależny.⁵ Ta grupa dzieci narażona jest na rozwój objawów niepożądanych leczenia, takich jak otyłość, nadciśnienie tętnicze, zaburzenia wzrostu czy niepłodność.

Złe rokowanie dotyczące utrzymania czynności nerek u dzieci ze steroidoopornym ZN oraz mała skuteczność i liczne objawy niepożądane leczenia u dzieci z często nawracającym lub steroidozależnym ZN powodują stałe poszukiwania skuteczniejszych leków. Uwzględniając rolę limfocytów B w patogeniezie ZN, rozpoczęto stosowanie przeciwciał monoklonalnych skierowanych przeciwko antygenowi CD-20, znajdującemu się na powierzchni tych limfocytów (rytuksymab, RTX). Stosowanie RTX hamuje proliferację i różnicowanie limfocytów B. Stosowany początkowo w onkologii i reumatologii od paru lat RTX stosowany jest również w leczeniu ZN steroidozależnego^{6,7} i steroidoopornego.^{8,9} Doniesienia na temat skuteczności takiego leczenia są na razie niewystarczające do sformułowania zaleceń, wydaje się jednak, że RTX może być kolejną możliwością terapeutyczną w szczególnie ciężkich postaciach ZN. Należy wspomnieć, że niezależnie od zachęcających wyników leczenia steroidozależnego i często nawracającego ZN,⁹ również w postaciach nawrotowych po transplantacji nerki,¹⁰ doświadczenia w stosowaniu RTX są na razie ograniczone, a leczenie może być obciążone poważnymi działaniami niepożądanymi: hipogammaglobulinemią, leukoencefalomalacją czy ostrymi objawami ze strony układu oddechowego. Próba ograniczenia objawów niepożądanych przy utrzymaniu skuteczności jest stosowanie pojedynczych dawek RTX.^{11,12}

W 2009 r. ukazało się doniesienie o skuteczności leczenia galaktozą chorego na FSGS związane z obecnością krążącego czynnika przepuszczalności (FSGS permability factor, FSPF). Stosowana w tych przypadkach galaktoza prawdopodobnie wiąże krążący czynnik, co stwierdzano w badaniach *in vitro* i *in vivo*, i pozwala na uzyskanie remisji.¹³ Skuteczność takiego postępowania wymaga potwierdzenia u większej liczby chorych.

Zaletą artykułu jest zwrócenie uwagi na powikłania choroby i leczenia. Pediatra rzadko podejmuje decyzję o sposobie leczenia ZN, pozostawiając to nefrologowi dziecięcemu, często natomiast ma do czynienia z zakaże-

niami, nadciśnieniem tętniczym, otyłością czy innymi objawami niepożądanymi, które mogą wystąpić u dziecka z ZN.

Część artykułu dotycząca szczepień dzieci z ZN może pomóc w codziennej praktyce pediatrycznej. Należy zwrócić uwagę na propagowanie szczepień przeciw pneumokokom w tej grupie chorych, co podkreślają autorzy artykułu. Z wielośrodkowych polskich badań A. Szmigielskiej i wsp.¹⁴ wynika, że nosicielstwo *S. pneumoniae* dotyczy 14% dzieci z ZN w wieku 2-5 lat.

Uwagi dotyczące danych podanych w artykule Gipsona i wsp:

- Biopsję nerki należy rozważyć u dzieci z ZN w wieku >12 r.ż., ale również u dzieci najmłodszych <1 r.ż.
- Proponowany schemat leczenia wstępnego, polegający na 12-tygodniowym cyklu leczenia dawką prednizonu 2 mg/kg/24 h przez 6 tygodni, a następnie 1,5 mg/kg/24 h przez następnie 6 tygodni, bez stopniowego jej zmniejszania, zaproponowany w 1993 r. przez Ehricha i Brodehla, jest uznanym sposobem leczenia rzutu ZN. W kolejnych latach próbowano odpowiedzieć na pytanie, jak długo należy leczyć pierwszy rzut ZN. Zawsze należy brać pod uwagę wyważenie między skutecznością leczenia i czasem trwania remisji a ryzykiem wystąpienia objawów niepożądanych długotrwałej steroidoterapii. Przedłużenie wstępnej terapii z 2 do 6 miesięcy powoduje ograniczenie częstości nawrotów o 22-44%, przy wzroście ryzyka działań niepożądanych o 5% dla nadciśnienia tętniczego i o 15% dla objawów hiperkortyzonizmu.^{15,16}
- Inhibitory enzymu konwertującego angiotensynę (ACE) nie są teratogenne w czasie wczesnej fazy organogenezy, jednak stosowanie ich w II i III trymestrze ciąży może powodować ciężkie uszkodzenie płodu. Chociaż inhibitory ACE nie są przeciwwskazane u kobiet w wieku rozrodczym, powinny być jak najszybciej odstawione po potwierdzeniu ciąży.
- W Polsce nie jest dostępny 25% roztwór albumin. W przypadku bardzo nasilonych obrzęków, zagrażających wystąpieniem przednerkowej niewydolności nerek, stosuje się 20% roztwór albumin. Aby uniknąć gwałtownego zwiększenia objętości śródnaczyniowej, co może grozić niewydolnością krążenia, 20% roztwór albumin należy przetaczać wolno.

Piśmiennictwo

1. International Study on Kidney Disease in Children. The primary nephrotic syndrome in children. Identification of patients with minimal change nephrotic syndrome from initial response to prednisone. *J Pediatr*. 1981;98:561-564.
2. Makhli D, Liutkus A, Ranchin B, et al. Long-term outcome of idiopathic steroid-resistant nephrotic syndrome: a multicenter study. *Pediatr Nephrol*. 2009;24:1525-1532.
3. Kitiyakara C, Eggers P, Kopp JB. Twenty-one-year trend in ESRD due to focal segmental glomerulosclerosis in the United States. *Am J Kidney Dis*. 2004;44:815-825.
4. Kim JS, Bellew CA, Silverstein DM, Aviles DH, Boineau FG, Vehaskari VM. High incidence of initial and late steroid resistance in childhood nephrotic syndrome. *Kidney Int*. 2005;68:1275-1281.
5. Hodson EM, Alexander SI. Evaluation and management of steroid-sensitive nephrotic syndrome. *Curr Opin Pediatr*. 2008;20:145-150.
6. Guignon V, Dalocchio A, Baudoin V, et al. Rituximab treatment for severe steroid- or cyclosporine- dependent nephrotic syndrome: a multicentric series of 22 cases. *Pediatr Nephrol*. 2008;23:1269-1279.
7. Sellier-Leclerc A-L, Macher M-A, Loirat Ch, et al. Rituximab efficiency in children with steroid-dependent nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol*. 2010;25:1109-1115.
8. Bagga A, Sinha A, Moudgil A. Rituximab in patients with the steroid resistant nephrotic syndrome. *N Engl J Med*. 2007;356:2751-2752.
9. Prytuła A, Iijima K, Kamei K, et al. Rituximab in refractory nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol*. 2010;25:461-468.
10. Jarmużek W, Piątoś B, Rubik J, Grenda R. Skuteczność rituximabu w leczeniu nawrotu zespołu nerczycowego po transplantacji nerki o przebiegu klinicznym zależnym od plazmaferezy – opis przypadku. *Forum Nefrologiczne*. 2009;2(4):241-245.
11. Kamei K, Ito S, Nozu K, et al. Single dose of rituximab for refractory steroid-dependent nephrotic syndrome in children. *Pediatr Nephrol*. 2009;24:1321-1328.
12. Fujinaga S, Hirano D, Nishizaki N, et al. Single infusion of rituximab for persistent steroid-dependent minimal-change nephrotic syndrome after long-term cyclosporine. *Pediatr Nephrol*. 2010;25:539-544.
13. De Smet E, Rioux J-P, Ammann H, Déziel C, Quérin S. FSGS permeability factor-associated nephrotic syndrome: remission after oral galactose therapy. *Nephrol Dial Transplant*. 2009;24:2938-2940.
14. Szmigielska A, Roszkowska-Blaim M, Wasilewska A, Tyl J, Ogarek I, Borzęcka H, Czupryniak A, Krynicki T, Cieślak-Puchalska A, Medyńska A, Morawiec-Knysak A. Nosicielstwo *Streptococcus pneumoniae* w nosogardle u dzieci z zespołem nerczycowym w wieku 2-5 lat w Polsce. *Pol Merkur Lek*. 2008;24(suppl 4):32-34.
15. Książek J, Wyszynska T. Short versus long initial prednisone treatment in steroid-sensitive nephrotic syndrome in children. *Acta Paediatr*. 1995;84:889-893.
16. Hodson EM, Knight JF, Willis ND, Craig JC. Corticosteroid therapy for nephrotic syndrome in children. *Cochrane Database of Systemic Reviews Issue*. 2005: CD 0013.