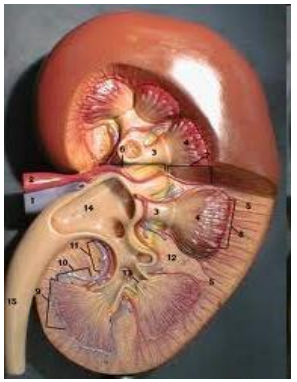
WARSZAWSKI
UNIWERSYTET
MEDYCZNY



Zespół nerczycowy

Katedra i Klinika Pediatrii i Nefrologii



Zespół nerczycowy

- białkomocz powyżej 50 mg/kg/dobę (40 mg/m^2/godz)
  Ub/Ukr >2
- hipoalbuminemia poniżej 3 g/dl
- hiperlipidemia
- obrzęki



Przyczyny zn

- **Pierwotne glomerulopatie**
  - **Zmiana minimalna**
  - **Rozplem mezangium**
  - **FSGS**
  - **Zewnątrzwłośniczkowe kzn**
  - **Błoniasto-rozplemowe kzn**
  - **Błoniaste kzn**

- **Wrodzone glomerulopatie:**
  zn fiński
  rozlane szkliwienie mezangium
  rodzinny FSGS
  - Z. Denish Drash
  - Z. Frasiera
  - Z. paznokciowo-rzepkowy
  - Z. Laurence - Moon-Biedl'a

- **Choroby układowe:**
  IgAVN
  toczeń układowy, guzkowe zapalenie tętnic, reumatoidalne zapalenie stawów, zap. skórno-mięśniowe
- **Reakcje polekowe, zatrucia**

- **Metaboliczne: cukrzyca, amyloidoza**
- **Zakażenia (z. wsierdzia, kiła, malaria, toxo)**
- **Nowotwory: chłoniaki, białaczki**

Idiopatyczny zespół nerczycowy

Złożona wieloczynnikowa choroba z komponentą immunologiczną

Teoria 2 uderzeń (two-hits)

- **działanie cytokin, produktów bakterii i wirusów lub alergenów**

- **dysfunkcja limfocytów T regulatorowych (Treg) i limfocytów B**

- **zaburzona budowa i autoregulacja podocyta**

Idiopatyczy zespół nerczycowy

- ponad 75 % przypadków zn u dzieci
- częstość 2-7/100 000 dzieci <16 rż
- częściej chłopcy 2:1/ 3:2
- 2 -7 rok życia (1-12)

- rzuty wywoływane infekcją
- alergia atopowa lub nietolerancja niektórych pokarmów
- nawrotowość

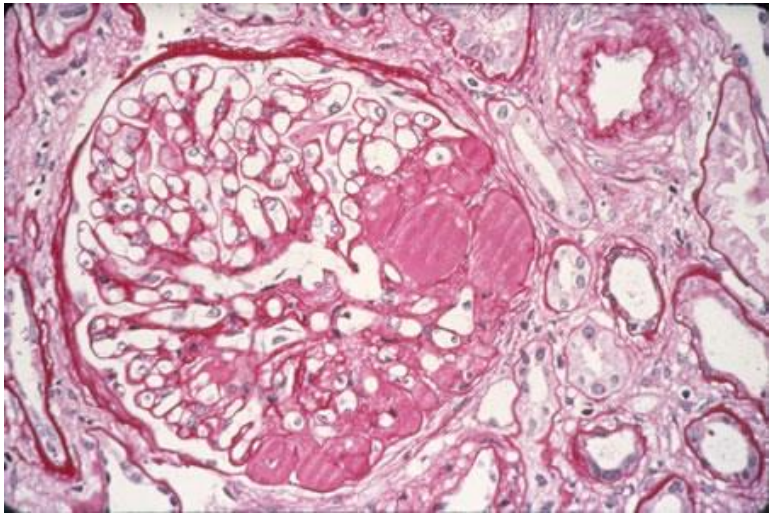
- Idiopatyczny zespół nerczycowy

- Nerczyca

- MCD (minimal change disease, choroba zmiany minimalnej)

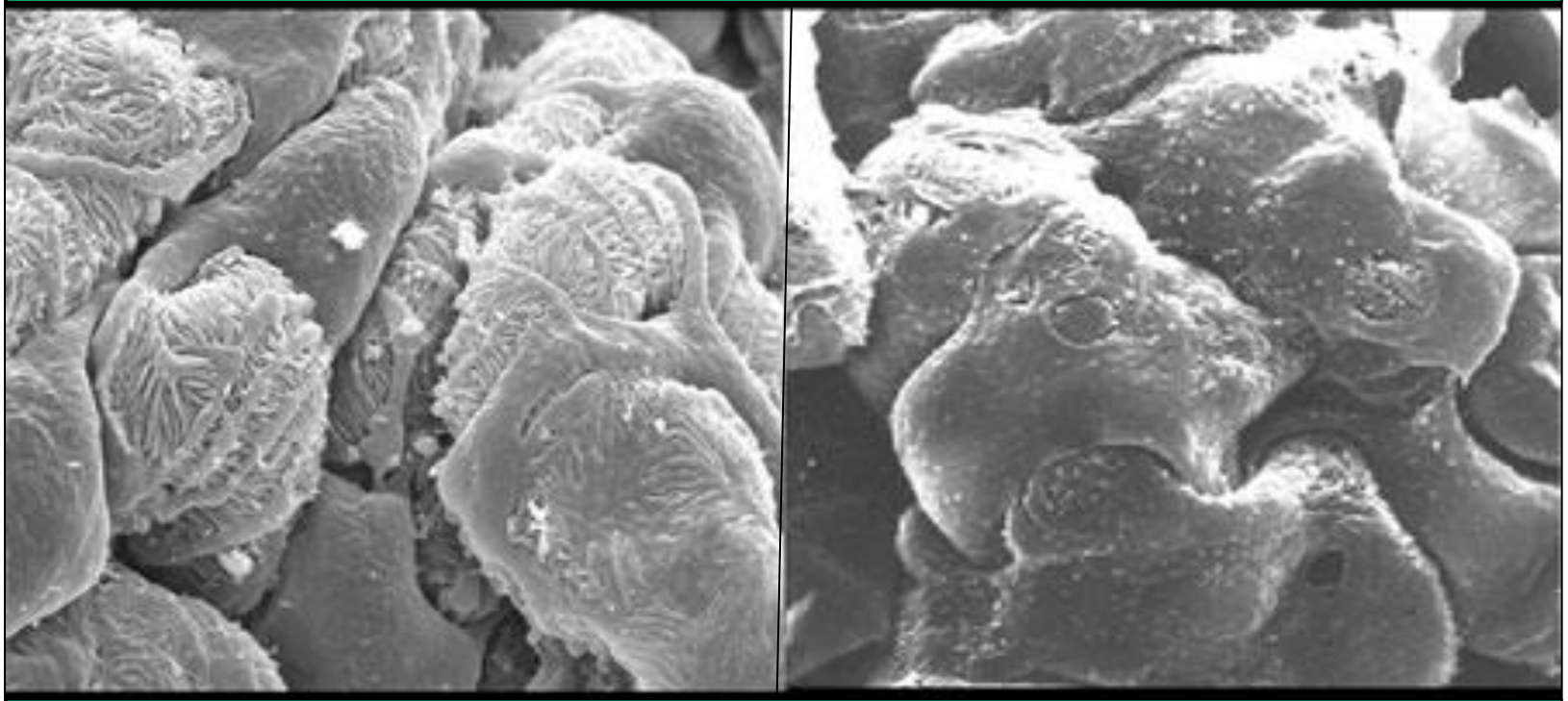
- FSGS(ogniskowe twardnienie kłębuszków nerkowych)

- **Zmiana minimalna**
- **Rozplem mezangialny**
- **Twardnienie ogniskowe**



Budowa podocyta w zn

Podocyty



Obraz prawidłowy

ZN

Zespół nerczycowy- patogeneza

Hipoalbuminemia

- **białkomocz**
- **zwiększony katabolizm nerkowy**
- **nieadekwatny wzrost syntezy albumin**



Obrzęki

- **spadek ciśnienia onkotycznego**
- **retencja sodu i wody pierwotna i wtórna do hipowolemii**
- **wzrost przepuszczalności ścian włośniczek**

Zespół nerczycowy - lipidy

- **Typ zaburzeń:**

- hipercholesterolemia (VLDL, IDL, LDL)

- hipertrójglicerydemia (IDL,VLDL)

- nieprawidłowy skład lipoprotein

- podwyższony poziom Lp(a)

- **Przyczyny:**

-wzmożona synteza

-zmniejszony katabolizm

Idiopatyczny zespół nerczycowy obraz kliniczny

- Obrzęki
- Przesięki do jam ciała
- Niskie/prawidłowe ciśnienie krwi
- Przyspieszone tętno
- Skłonność do zakrzepicy
- Kryza brzuszna
- Nawrotowość (20% jeden rzut)

Idiopatyczny zespół nerczycowy

(badania laboratoryjne)

- **Mocz :**
  - **Selektywny białkomocz (głównie albuminy) bardzo rzadko krwinkomocz**
  - **Lipiduria (ciała tłuszczowe mogą być widoczne w mikroskopie)**

Idiopatyczny zespół nerczycowy

- selektywny białkomocz powyżej 50 mg/kg/dobę (40 mg/m ^{2}/godz)
- hipo i dysproteinemia (hipoalbuminemia poniżej 3 g/dl, wzrost poziomu alfa2 i beta a obniżenie gamma globulin)
- hiperlipidemia (hipercholesterolemia, hipertrójglicerydemia, podwyższony cholesterol całkowity, LDL i VLDL; HDL zwykle w normie)
- kreatynina, mocznik w normie (mogą być nieznacznie podwyższone w stanach hipowolemii ze względu na obniżoną perfuzję nerki)

gazometria, kaliemia w normie

Idiopatyczny zespół nerczycowy

(badania laboratoryjne)

- niski poziom IgG, wysoki poziom IgM
- C3 i C4 w normie
- obniżone stężenie wapnia (obniżona frakcja związana z albuminami)
- czasami hiponatremia
- podwyższony poziom Hb, Ht, PLT
- podwyższony fibrynogen, obniżony poziom AT III
- wtórnie obniżone stężenie hormonów tarczycy, aktywnych metabolitów witaminy D

Zidentyfikowane geny w idiopatycznym zn z FSGS (ponad 40 genów)

Błona podstawna i cytoszkielet podocyta:

- **NPHS1 (Nefryna)- FNS, SRNS**
- **NPHS2 (Podocyna)- FSGS (autosomalnie recesywny)**
- **TRCP6- FSGS (autosomalnie dominujący)**
- **CD2AP- FSGS**
- **ACTN4- FSGS (autosomalnie dominujący)**
- **INF2- FSGS**
- **MYH9 (FSGS u Afro Amerykanów)**
- **MYO1E (FSGS)**

Zidentyfikowane geny w idiopatycznym zn z FSGS

Fosfolipazy i second-messenger system:

- **PLCE1 (DMS, congenital nephrotic syndrome)**

Błona podstawna:

- **LAMB2 (Pierson syndrome)**

Czynniki transkrypcyjne:

- **WT1 (DMS, Denys-Drash syndrome, Frasier syndrome)**
- **LMX1B (Nail-patella syndrome)**

Zidentyfikowane geny w idiopatycznym zn z FSGS

Białka lizosomalne

- **SCARB2 (padaczka i FSGS)**

Białka mitochondrialne:

- **COQ2 (encefalopatia i nefropatia)**

Mediator remodelujący chromatynę

- **SMARCAL1 (Schimke immuno-osseous dysplasia)**

Leczenie I rzutu zespołu nerczycowego

- **Cel:**
- **Uzyskanie remisji**
- **Minimalizacja nawrotów**
- **Leki: prednison, inhibitory kalcyneuryny(CsA, tacrolimus), mykofenolan mofetilu, cyklofosfamid, levamisol, chlorambucil, rytuxymab**

  pulsy z metylprednisolonu

Zalecenia
Polskiego Towarzystwa Nefrologii Dziecięcej



Zespół nerczycowy - definicja

- **utrata białka z moczem w ilości >50 mg/kg/dobę [lub ≥ 2 mg białka/1 mg kreatyniny**

  obecność białka w teście paskowym na 3+]
- **obniżenie stężenia albumin ≤ 3 g/dl (≤30 g/l)**
- **obrzęki**
- **hiperlipidemia**

Leczenie I rzutu zespołu nerczycowego (2 miesiące)

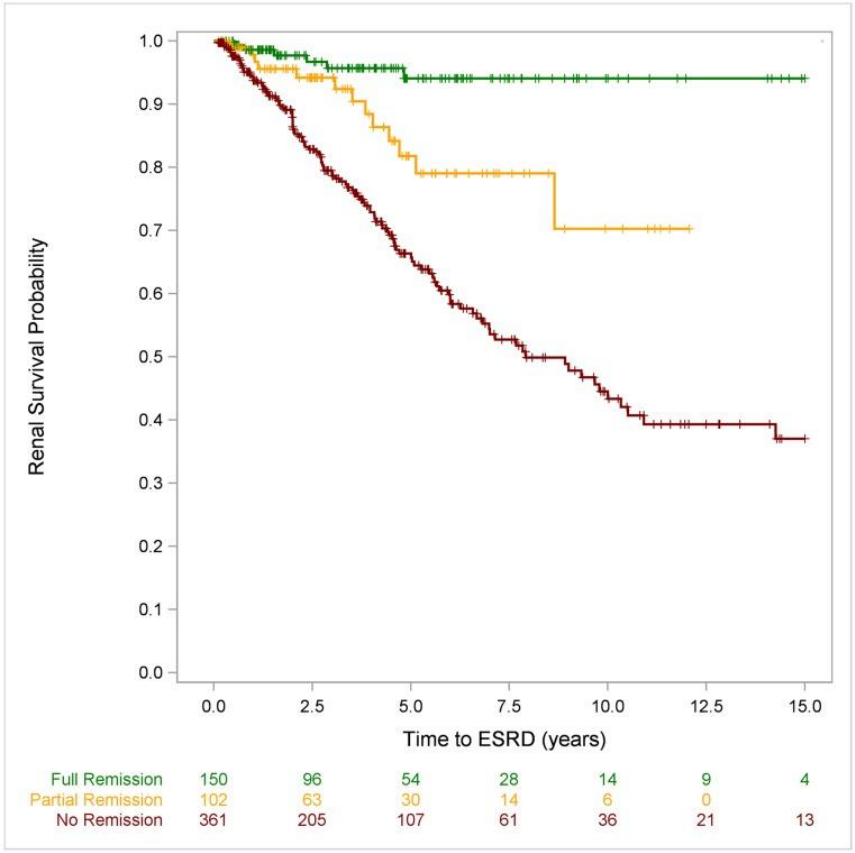
- **Prednison 60 mg/m^2 lub (2mg/kg/dobę) codziennie rano w jednej dawce przez pierwszy miesiąc nie przekraczając 60 mg/dobę (1A)**
- **Sugeruje się przedłużenie leczenia rzutu do 6 tygodni jeśli nie uzyskano remisji po 14 dniach (2D)**
- **Prednison 40 mg/m^2 lub (1,5 mg/kg/48 godz.) przez 4-6 tyg. (1B)**

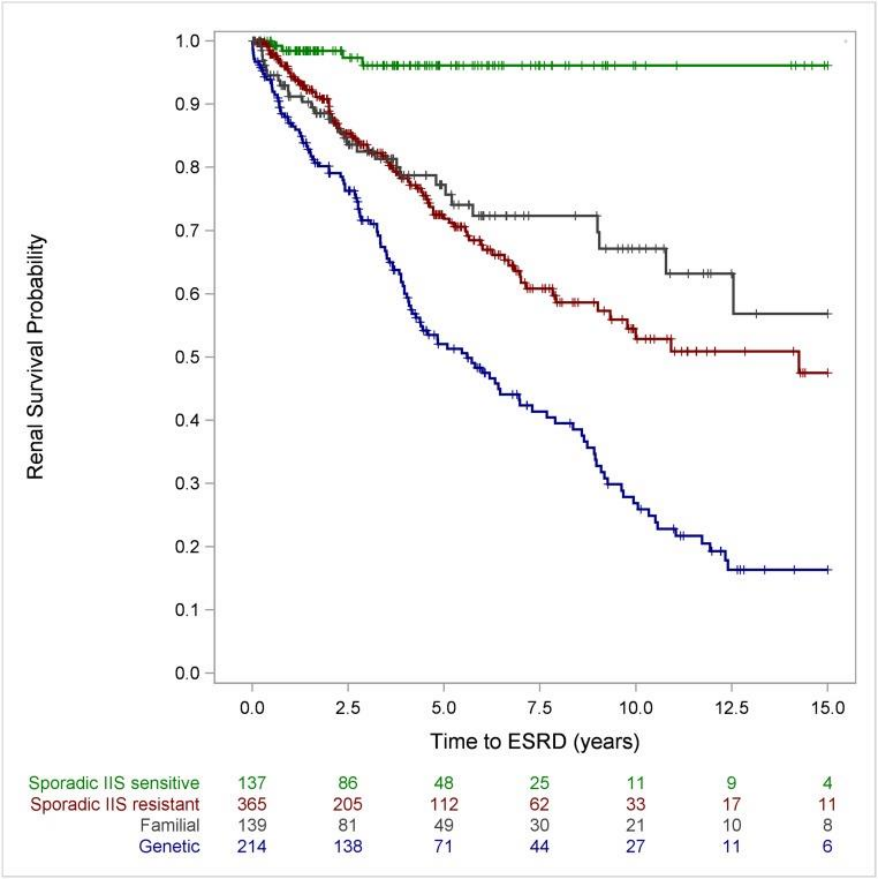
Wskazania do wykonania biopsji nerki u dziecka z pierwszym rzutem ZN

- **zespół nerczycowy steroidooporny**
- **zespół nerczycowy przebiegający z krwinkomoczem i/lub nadciśnieniem i/lub hipokomplementemią**
- **zespół nerczycowy z utrzymującym się upośledzeniem filtracji kłębuszkowej**
- **wskazania indywidualne**

- **Sterydowrażliwy zn - ustąpienie białkomoczu w ciągu 4 tygodni leczenia glikokortykosteroidami (GKS) (prednizon) w pełnej dawce**
- **Sterydozależny zn - nawroty po zmniejszeniu dawki GKS lub 2 tyg. po zakończeniu steroidoterapii**
- **Sterydooporny zn - brak remisji po 4 tygodniach leczenia GKS w pełnych, codziennych dawkach**
- **Często nawracający zn - nawroty 4 razy do roku lub 2 razy na 6 miesięcy**
- **Remisja zn - brak lub ślad białka w badaniu ogólnym moczu (uPCR <0,2 mg białka/mg kreatyniny lub < 1+ w teście paskowym) przez 3 kolejne dni**

ZN rokowanie





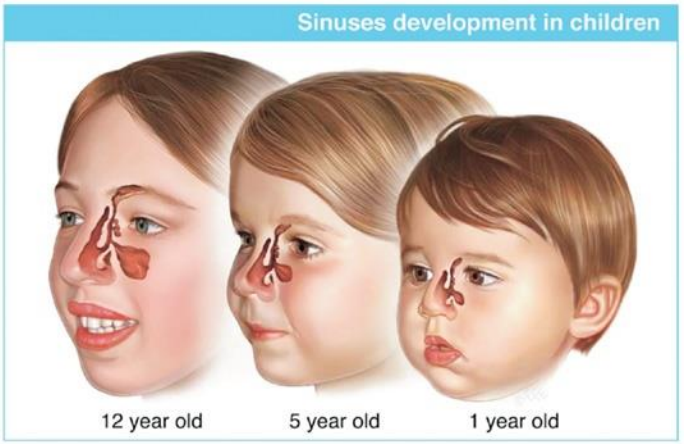
JASN 2017

Niezależnie od stosowanego schematu leczenia, u dziecka z ZN należy zawsze podjąć próbę wyeliminowania ognisk infekcyjnych.

Dziecko powinno być poddane kontroli stomatologicznej i laryngologicznej, a wykryte ogniska infekcji wyleczone







Leczenie steroidozależnego zespołu nerczycowego

- **Mykofenolan mofetilu**
- **Cyklosporyna A, Tacrolimus**
- **Cyklofosfamid**
- **Levamisol**
- **Chlorambucil**
- **Rytuksymab**

Leczenie steroidozależnego zespołu nerczycowego

- **W przypadkach nawrotu o ciężkim obrazie klinicznym leczenie można zacząć od podania dożylnie 3-6 uderzeniowych dawek („pulsów”) metyloprednizolonu w dawce 10-15 mg/kg mc na 24 lub 48 godz. (≤1,0 g/1,73 m2 pow. ciała i ≤1,0 g/dawkę) [2D].**

- **Sugeruje się stosowanie przewlekłe najniższej dawki glikokortykosteroidów utrzymujących pacjenta w remisji. Glikokortykosteroidy w takich przypadkach muszą być podawane co 48 godzin [1D]**
-
- **W przypadku wystąpienia infekcji u dziecka otrzymującego prednizon co drugi dzień, w celu zmniejszenia ryzyka nawrotu, dopuszcza się zwiększenie stosowanej aktualnie dawki do codziennej na okres trwania infekcji [2C]**

Leczenie sterydozależnego zespołu nerczycowego

- **Zaleca się włączenie leczenia cyklofosfamidem u dzieci z zespołem nerczycowym steroidozależnym i często nawracającym [1B]**

Zalecana dawka: 2 mg/kg/dobę przez 8-12 tygodni (maksymalna dawka kumulacyjna 168 mg/kg)

- **Objawy uboczne: neutropenia, zapalenie pęcherza, wypadanie wlosów, toksyczność dla gonad**

Dopuszcza się zastosowanie lewamizolu w częstych nawrotach ZN oraz steroidozależnych zespołach nerczycowych.

Zalecana dawka: 2,5 mg/kg co 48 godz przez 12 miesięcy [2B]

- **Używany od 20 lat**
- **Mechanizm działania nie do końca poznany**
- **Immunomodulator**
- **Dawka 2-2,5 mg/kg co II dzień**
- **Mało objawów ubocznych: neutropenia, wysypka, objawy brzuszne**
- **Niedostępny w niektórych krajach europejskich (w tym w Polsce)**

Leczenie steroidozależnego zespołu nerczycowego

- **Zaleca się stosowanie inhibitorów kalcyneuryny w leczeniu dzieci ze steroidozależnym ZN lub ZN z częstymi nawrotami [1C]**

Zalecana dawka dla:

CsA 4-6 mg/kg/dobę w 2 dawkach podzielonych pod kontrolą stężenia we krwi [1A]

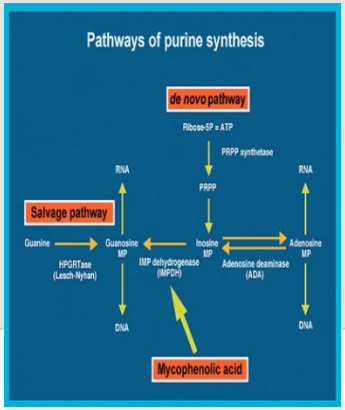
TAC 0,1 mg/kg/d w 2 dawkach podzielonych [2D], pod kontrolą stężenia we krwi [2C]

- **Cyklosporynotoksyczność (nefrotoksyczność, neurotoksyczność, NT, przerost dziąseł)**
- **Cyklosporynozależność**
- **Tac nie daje objawów kosmetycznych, nietolerancja cukru**
- **Interakcje z licznymi lekami**

Leczenie steroidozależnego zespołu nerczycowego

- U dzieci z ZN steroidozależnym i często nawracającym można zastosować mykofenolan mofetilu (MMF) [1C]
- Zalecana dawka: MMF 1200 mg/m2/dobę w 2 dawkach podzielonych
- Monitorowanie stężenia MPA w surowicy - w indywidualnych przypadkach [2 C]

- MMF Selektywnie i odwracalnie blokuje proliferację komórek T i B
- Objawy niepożądane: biegunka



Leczenie steroidozależnego zespołu nerczycowego

- **Stosowanie rytuksymabu powinno być zarezerwowane dla wyjątkowych przypadków nieskuteczności dotychczasowej terapii i/lub występowania jej bardzo nasilonych objawów niepożądanych, niemniej przed wystąpieniem objawów przewlekłej choroby nerek [2 C]**



- **Przeciwciało monoklonalne anty CD20**

Leczenie steroidoopornego zespołu nerczycowego

- **Leczenie obniżające białkomocz ACEI, AT1 [1B]**
- **U wszystkich dzieci zaleca się przeprowadzenie dostępnych badań genetycznych [1A]**
- **zaleca się zastosowanie CsA jako leku pierwszego wyboru [1A]**
- **W czasie podawania CsA u dzieci z prawdopodobnie immunologicznym podłożem ZN można utrzymać niską dawkę glikokortykosteroidów (0,5 mg/kg/48 h) lub wycofać się z ich stosowania [2C]**

Leczenie steroidoopornego zespołu nerczycowego

- **W przypadku uzyskania utrwalonej remisji w czasie stosowania CsA, można z czasem dokonać zamiany inhibitora kalcyneuryny na MMF, jako kolejnego leku podtrzymującego remisję[2C]**
- **W szczególnych przypadkach w celu uzyskania i podtrzymania remisji można stosować leczenie skojarzone inhibitorami kalcyneuryny i MMF [2C]**

Zwalczanie obrzęków

- **dieta z ograniczeniem soli [1B]**
- **w stanach normowolemii**

  leki moczopędne

  Hydrochlorothiazyd 1-2 mg/kg/dobę

  Spironolacton 1-4 mg/kg/dobę

  Furosemid 1-5 mg/kg/dobę w 2-4 dawkach
- **w stanach hipowolemii**

  20% albuminy (0,5-2 g/kg)

  następnie Furosemid iv

Dawki furosemidu stosowane u pacjentów z zespołem nerczycowym muszą być większe od standardowych, ponieważ hipoalbuminemia, poprzez wtórne zwiększenie pozanaczyniowej objętości dystrybucji zmniejsza stężenie leku we krwi i wtórnie sekrecję leku do światła cewki bliższej, gdzie furosemid blokuje wchłanianie zwrotne sodu.

- **zapobieganie osteoporozie**

  vit.D_3 2000j, 1000j

pod kontrolą poziomu 25 OHD3 (zalecane 30-50 ng/ml)

kontrolna denzytometria

suplementacja wapnia u dzieci na diecie bezmlecznej

- **zapobieganie powikłaniom zakrzepowym**

  kw. acetylosalicylowy 2-3 mg/kg/dobę,

  Fraxiparyna 50-100j/kg, AT III

- **zmniejszenie hiperlipidemii**

  dieta wegetariańska,

  omega nienasycone kw. tłuszczowe

  statyny (pod kontrolą CPK i transaminaz) tylko w szczególnie ciężkich przypadkach

Szczepienia w zespole nerczycowym

- **Zaleca się przeprowadzenie szczepień przeciwko inwazyjnej chorobie pneumokokowej oraz coroczne szczepienie przeciw grypie zarówno chorych dzieci jak i wspólnie zamieszkujących członków rodzin.**

W przypadku szczepionek żywych zaleca się:

- **odroczenie szczepienia do czasu redukcji dawki prednizonu poniżej 1 mg/kg/dobę (<20 mg/dobę) lub 2 mg/kg/48 godz (<40 mg/48 godz)**
- **zachowanie co najmniej 1-miesięcznego odstępu przed szczepieniem szczepionką żywą u dzieci leczonych lekami immunosupresyjnymi takimi jak inhibitory kalcyneuryny, levamisol, mykofenolan mofetilu,**
- **zachowanie co najmniej 3-miesięcznego odstępu przed szczepieniem szczepionką żywą u dzieci z ZN leczonych lekami cytotoksycznymi takimi jak cyklofosfamid, chlorambucil**

Szczepienia w zespole nerczycowym

W przypadku szczepionek żywych zalecono (cd.):

- **nie stosowanie ich u pacjentów otrzymujących GKS w połączeniu z lekami immunosupresyjnymi**
- **zachowanie przez 3-6 tygodni szczególnych środków ostrożności po szczepieniu szczepionkami żywymi członków rodziny zamieszkującej wspólnie z leczonym immunosupresyjnie dzieckiem celem minimalizacji ryzyka przeniesienia choroby**
- **Zalecono, aby nieszczepione przeciwko ospie wietrznej dziecko z ZN leczone immunosupresyjnie otrzymywało immunoglobulinę przeciw wirusowi ospy w ciągu 72 godzin po kontakcie z chorym na ospę wietrzną**
- **Zalecono, aby dzieci leczone immunosupresyjnie otrzymywały od początku objawów ospy wietrznej acyklowir**

Zmiana obrazu IZN

- **Większa częstość FSGS**

•Zmiana reakcji na leczenie glikokortykosteroidami
Większa częstość sterydooporności pierwotnej i wtórnej

•Większa częstość nawrotów zespołu nerczycowego w wieku dorosłym

- **Dziękuję za uwagę**