



WARSZAWSKI
UNIwersytet
MEDYCZNY

Zespół nerczycowy Kłębuszkowe zapalenia nerek

Katedra i Klinika Pediatrii i Nefrologii

glomerulopatie - choroby kłębuszków

- **należy brać pod uwagę**
 - w badaniach moczu stwierdza się białkomocz, krwinkomocz, (jałową leukocyturię)
 - objawy kliniczne:
 - obrzęki
 - nadciśnienie tętnicze,
 - objawy niewydolności nerek

Ze względu na udział procesu zapalnego w uszkodzeniu kłębuszka, glomerulopatie dzieli się na:

- **Glomerulopatie niezapalne**
- **Glomerulopatie zapalne –kłębuszkowe zapalenia nerek**

Zespół nerczycowy

- **białkomocz powyżej 50 mg/kg/dobę
(40 mg/m²/godz)
Ub/Ukr >2**
- **hipoalbuminemia poniżej 2,5 g/dl**
- **hiperlipidemia**
- **obrzęki**

Zespół nefrytyczny

- **białkomocz nienerczycowy**
(u dzieci < 50 mg/kg/dobę)
- **aktywny osad moczu**
 - **krwinkomocz**
 - **wąleczkomocz**
- **nadciśnienie tętnicze**
- **niewydolność nerek**

Przyczyny zn

- **Pierwotne glomerulopatie**
 - Zmiana minimalna
 - Rozplem mezangium
 - FSGS
 - Zewnątrzwołniczkowe 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:**
- **Zespół Schönleina-Henocha**
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**

Zespół nerczycowy u dzieci

- **Idiopatyczny zespół nerczycowy**
- **Nerczyca**
- **MCD (minimal change disease, choroba zmiany minimalnej)**
- **FSGS (ogniskowe szkliwienie)**

- **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 - 50 %**

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 włosniczek

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**
- **Przebiegi do jam ciała**
- **Niskie ciśnienie krwi**
- **Przyspieszone tętno**
- **Skłonność do zakrzepicy**
- **Kryza brzuszna**
- **Nawrotowość (20% jeden rzut)**

Idiopatyczny zespół nerczycowy

- selektywny **białkomocz** powyżej 50 mg/kg/dobę (40 mg/m²/godz)
- hipo i dysproteinemia (hipoalbuminemia poniżej 2,5 g/dl, wzrost poziomu alfa₂ i beta a obniżenie gamma globulin)
- hiperlipidemia (hipercholesterolemia, hipertrójglicerydemia, **podwyższony cholesterol całkowity**, LDL i VLDL; HDL zwykle w normie)
- **mocznik, kreatynina w normie** (mogą być nieznacznie podwyższone w stanach hipowolemii ze względu na obniżoną perfuzję nerki)

Idiopatyczny zespół nerczycowy

(badania laboratoryjne)

- niski poziom IgG, prawidłowy/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**

Idiopatyczny zespół nerczycowy – częstość występowania

Postać histologiczna	ISKDC 1981	Wyszyńska 1979
MCD	77%	48,7%
Rozplem mezangium	1,9%	15,7%
FSGS	7,8%	5%

Wzrost częstości FSGS 11x w ciągu ostatnich 20 lat

Leczenie I rzutu zespołu nerczycowego

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

Zalecenia Polskiego Towarzystwa Nefrologii Dziecięcej



Zespół nerczycowy - definicja

- **utrata białka z moczem w ilości >50 mg/kg/dobę [lub uPCR ≥ 2 mg białka/1 mg kreatyniny (≥ 200 mg białka /1 mmol kreatyniny) lub obecność białka w teście paskowym na 3+]**
- **obniżenie stężenia albumin $\leq 2,5$ g/dl (≤ 25 g/l)**
- **obrzęki**
- **hiperlipidemia**

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**

Leczenie I rzutu zespołu nerczycowego

- **Prednison 60 mg/m² 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/m² lub (1,5 mg/kg/48 godz.) przez 4-6 tyg. (1B)**
- **Stopniowe zmniejszanie dawek aby zakończyć leczenie po 6 miesiącach (1A)**

- **Sterydowrażliwy zn** - ustąpienie białkomoczu w ciągu 6-8 tygodni leczenia glikokortykosterydami (GKS) (prednizon) w pełnej dawce
- **Sterydozależny zn** - nawroty po zmniejszeniu dawki GKS lub 2 tyg. po zakończeniu sterydoterapii
- **Sterydooporny zn** - brak remisji po 6-8 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 (< 20 mg białka/mmol kreatyniny) lub $< 1+$ w teście paskowym) przez 3 kolejne dni

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 sterydozależnego 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. ($\leq 1,0$ g/1,73 m² pow. ciała i $\leq 1,0$ 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

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

Leczenie sterydozależnego 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 uboczne: biegunka

Leczenie sterydozależnego 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 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 włosów, 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 sterydozależnego zespołu nerczycowego

- **Przeciwciała monoklonalne anty CD20**
- 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]

Leczenie steroidoopornego zespołu nerczycowego

- Leczenie obniżające białkomocz **ACEI, AT1** [1B]
- U wszystkich dzieci zaleca się przeprowadzenie dostępnych **badania genetycznych** [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

- W celu zmniejszenia obrzęków nerczycowych zalecamy stosowanie **diety z ograniczeniem soli** [1B]
- Przed rozpoczęciem leczenia diuretycznego sugerujemy kwalifikowanie chorego do: **grupy hipo- lub normo/hiperwolemicznej**

Leczenie objawowe w z. nerczycowym

- **w stanach normowolemii**
 - leki moczopędne**
 - Hydrochlorothiazyd 1-2 mg/kg/dobę**
 - Spiroinolacton 1-4 mg/kg/dobę**
 - Furosemid 1-3 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.D₃ 2000j, 1000j
pod kontrolą poziomu 25 OHD3 (zalecane 30-50 ng/ml)
kontrolna denzytometria 1x/12 m-cy
suplementacja wapnia u dzieci na dietach eliminacyjnych
- **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 sterydy 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** lub walacyklowir

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**