

# Vývoj liečby nefrotického syndrómu u detí

Prof. MUDr. László Kovács, DrSc., MPH

Detská klinika Lekárskej fakulty Univerzity Komenského a Detskej fakultnej nemocnice s poliklinikou v Bratislave

Pojem „nefrotický syndróm“ označuje kombináciu klinických a laboratórných znakov, ktoré sa vyskytujú pri mnohých patologických léziách glomerulov. Prvé lekárske správy o nefrotickom syndróme u dojčiat a detí a jeho liečbe rastlinnými extraktmi a inými remédiami sa datujú do Hippokratových čias. Hľadanie účinných liečebných postupov však trvalo dlhý čas a zjavili sa až v 50-tych rokoch minulého storočia vďaka objavu steroidov, antibiotík, diuretik aj iných imunomodulačných agens. Napriek tomuto pokroku doteraz existujú značné medzery v našom chápaní etiológie nefrotického syndrómu a stále sa očakávajú účinnejšie liečebné postupy, najmä pre jeho rezistentné formy u detí.

**Kľúčové slová:** nefrotický syndróm, diagnostika, liečba, deti, dejiny

## Development of treatment of nephrotic syndrome in children

The term „nephrotic syndrome“ designates a combination of clinical and laboratory features that occur in numerous pathological lesions of the glomeruli. The first medical reports of nephrotic syndrome in infants and children and its treatment with plant extracts and other remedies dating back to ancient times. It took a long time while effective treatments were found. They appeared to the 50-ies of the last century thanks to the discovery of steroids, antibiotics, diuretics and also various immunomodulating agents. Despite this progress, there are still substantial gaps in our understanding of the etiology of nephrotic syndrome and more effective treatments are expected, particularly for the frequently relapsing and/or treatment resistant forms of the syndrome in children.

**Key words:** nephrotic syndrome, diagnosis, treatment, children, history

Pediatr. prax, 2017, 18(1): 20–22

Nefrotický syndróm (NS) je súbor príznakov, kde dominujúcim nálezom je veľká proteinúria (viac ako 960 mg/m<sup>2</sup>/deň) a hypoalbuminémia (menej ako 25 g/l). Obvykle býva prítomná ešte hyperlipidémia (hypercholesterolémia, ktorá môže dosahovať hodnoty cez 10 mmol/l, aj hypertriglyceridémia).

Dominantným nálezom v klinickom obraze nefrotického syndrómu je generalizovaný opuch, zvlášť nápadný býva opuch očí, dolných končatín a genitálií.

Nefrotický syndróm sa môže vyskytnúť v spojitosti s rôznymi ochoreniami obličiek, pričom jeho primárna (idiopatická) forma tvorí asi 90 % všetkých prípadov nefrotického syndrómu u detí. Aj keď sa idiopatický nefrotický syndróm môže vyskytnúť v ktoromkoľvek veku, 80 % prípadov choroby s minimálnymi zmenami glomerulov tvoria deti mladšie ako 6 rokov. Fokálna segmentálna glomeruloskleróza ako príčina nefrotického syndrómu sa vyskytuje skôr u starších detí, vekový medián u pacientov s touto histologickou diagnózou je okolo 6 rokov.

Idiopatický nefrotický syndróm nie je ochorenie príliš časté, aj keď patrí medzi najčastejšie sa vyskytujúce glomerulopatie u detí, podľa odhadu sa ročne diagnostikuje 2 – 7 nových prípadov na 100 000 detí.

## Historické pokusy o liečbu nefrotického syndrómu

Nefrotický syndróm u detí bol ešte pred niekoľkými desaťročiami veľmi závažnou

chorobou s vysokou mortalitou. Do 40-tych rokov 20. storočia sa skúšali mnohé, často až zúfalé terapeutické metódy a remédia s otáznym efektom. Asi najúčinnejšími z nich boli diietické opatrenia, napr. odporúčanie stravy s nízkym obsahom soli. V tomto období boli dostupné iba ortuťové diuretiká s veľmi malým alebo žiadnym efektom. Skúšali sa aj iné, skôr drastické metódy, ako napr. inokulácia osýpok a kiahní pacientom. Po inokulácii mala malá časť detí nejakú formu poinfekčnej diurézy s prechodným poklesom proteinúrie. K ďalším heroickým podporným opatreniam patrila transfúzia krvi, liečba extraktom štítnej žľazy, dekapsulácia obličiek, rôzne vitamíny, konské antisérum, parathormón a iné.

## Antibiotiká a steroidy

V liečbe infekcií, ktoré vznikali u pacientov s nefrotickým syndrómom pripadla dôležitá úloha antibiotikám – vďaka nim sa úmrtnosť razantne znížila zo skoro 70 % na 35 % (1). Ale hlavný prelom v terapii priniesli až steroidné hormóny. Boli objavené a identifikované v roku 1936 (2) a o 10 rokov neskôr sa získal kortizón čiastočnou syntézou zo žľových kyselín. Paralelne, v roku 1940 sa izoelektrickou precipitáciou podarilo vyextrahovať z hypofýzy ošípaných a oviec adrenokortikotropný hormón (ACTH). Vďaka týmto objavom mohli v roku 1950 na liečbu nefrotického syndrómu u detí po prvýkrát detskí nefrológovia Arneil a Wilson z Glasgowa použiť intramuskulárnu injekciu kortizónu a ACTH. Išlo

o pomerne krátke, 5-dňové cykly podávania kortizónu v dávke 100 až 300 mg denne intramuskulárne resp. o intramuskulárnu aplikáciu ACTH po dobu 12 dní v dávke 40 – 80 mg denne (3, 4). Po syntéze prednizónu oxidáciou kortizónu bol ACTH aj kortizón rýchlo nahradený prednizólom resp. prednizónom, ktoré mohli byť podávané perorálne bez nutnosti denných injekcií. Bol to prelomový bod, keďže vďaka steroidnej liečbe úmrtnosť na nefrotický syndróm dramaticky poklesla na 3 % (5).

## „Medzinárodná štúdia ochorení obličiek u detí“ (ISKDC) a jej prínos

Významným medzníkom vo vývoji bola v roku 1965 „Medzinárodná štúdia ochorení obličiek u detí“ (ISKDC). V rámci medzinárodnej spolupráce s účasťou 24 centier zo Severnej Ameriky, Európy aj Ázie vznikla séria prospektívnych, multicentrických štúdií, ktoré umožnili lepšie porozumieť liečbe nefrotického syndrómu u detí. ISKDC vytvorila definíciu, klinické korelácie a terapeutické odporúčania, ktoré doteraz slúžia ako základy na diagnostiku a liečbu pediatrického nefrotického syndrómu.

V období od januára 1967 do júna 1974 zaradili do štúdie ISKDC 521 detí s nefrotickým syndrómom vo veku od 12 týždňov do 16 rokov (6, 7). Z nich malo 76,6 % nefrotický syndróm s minimálnymi zmenami, 7,5 % membráno-proliferatívnu glomerulonefritídu a 6,9 % fokálnu segmentálnu glomerulosklerózu (8). Pred nasadením liečby bola u všetkých účastníkov urobená bio-

psia obličiek. Počiatková liečba spočívala v podávaní prednizónu v dávke 60 mg/24 h/m<sup>2</sup> (maximálna dávka 80 mg/24 h) v rozdelených dávkach počas 4 týždňov, následne sa pokračovalo v liečbe prednizónom v dávke 40 mg/24 h/m<sup>2</sup> tri po sebe nasledujúce dni zo siedmich počas 4 týždňov. Kľúčovým zistením bolo, že pacienti, ktorí nemali nefrotický syndróm s minimálnymi zmenami, mali odlišnú, obmedzenú klinickú odpoveď na liečbu steroidmi (9).

Neskôr, v 1980-tych rokoch bol pôvodne odporúčaný 8-týždňový steroidný režim (4 týždne denne a 4 týždne obdeň) porovnaný s prolongovanou liečbou steroidmi. Väčšina výstupov svedčila o tom, že prolongované podávanie steroidov prispieva k redukcii počtu relapsov aj k zníženiu závislosti od steroidov. Takto vzniklo doteraz platné odporúčanie predĺžiť počiatkový 8-týždňový steroidný režim na minimálne 12-týždňový (9, 10).

### Azatioprin

Azatioprin, inhibitor syntézy purínov, bol tiež testovaný skupinou ISKDC v rámci randomizovanej placebo kontrolovanej štúdie (11). Do štúdie zaradili pacientov s včasnou rezistenciou na liečbu steroidmi (tzn. pacientov, ktorí neodpovedali na úvodnú 8-týždňovú liečbu) aj pacientov s častými recidivami nefrotického syndrómu. Deti boli randomizovane rozdelené do testovacej skupiny, ktorá dostávala prednizón s azatioprinom obdeň a do kontrolnej skupiny, ktorá dostávala placebo. V štúdiu sa nezistil významný pokles proteínúrie ani počtu recidív v testovanej skupine oproti kontrolám (11).

### Cyklofosfamid a chlorambucil

V roku 1960 uskutočnila ISKDC ďalšiu sériu kontrolných randomizovaných štúdií v snahe definovať úlohu *alkylujúcich látok* (cyklofosfamidu a chlorambucilu) u detí s nefrotickým syndrómom. Tieto potvrdili účinnosť cyklofosfamidu na redukcii proteínúrie u včasných non-responderov a tiež na redukcii počtu recidív u často recidivujúcich foriem nefrotického syndrómu (12). Na základe týchto zistení sa cyklofosfamid stal dôležitým liekom na redukcii spotreby steroidov (tzv. „steroid sparing effect“) a na zabránenie steroidnej toxicity, aj keď sa pozoroval vedľajší účinok liečby vo forme zvýšeného rizika gonadálneho zlyhania u post-pubertálnych mužov (12). Podobnú účinnosť mal aj chlorambucil, pri tejto terapii sa však pozorovali aj závažné vedľajšie účinky vrátane vzniku akútnej leukémie a karcinómu obličiek (13).

### Levamisol

Levamisol je známy liek, hlavne vďaka svojmu antihelmintickému pôsobeniu. Po prvýkrát sa použil v liečbe detí s nefrotickým syndrómom v roku 1980 (14). V mnohých krajinách sa naďalej aplikuje ako agens na zníženie užívania steroidov a zabránenie steroidnej toxicity.

### Cyklosporín A

Cyklosporín A (CsA) je inhibitor kalcineurínu, izolovaný z huby *Tolypocladium inflatum*, ktorý už od začiatku svojho podávania v roku 1978 zmenil priebeh transplantácie obličiek u ľudí. Od roku 1986 ho začali podávať aj dospelým pacientom s rezistentným nefrotickým syndrómom. A od roku 1980 sa objavili správy aj o jeho úspešnom použití u detí so steroid-rezistentným alebo od steroidov závislým nefrotickým syndrómom, ktoré nereagovali dostatočne na alkylačné činidlá (15, 16).

### Takrolimus

Takrolimus, ďalší inhibitor kalcineurínu extrahovaný zo *Streptomyces tsukubaensis* sa začal používať pri ľudskej transplantácii orgánov od roku 1987. Od roku 1990 sa aplikoval pri liečbe nefrotického syndrómu u dospelých a neskôr, od roku 2000 aj u detí (17, 18). Má podobnú efektívitu, ale aj renálnu toxicitu ako CsA, menej však zapríčiňuje vedľajšie kozmetické účinky, ako napr. hirzutizmus a gingiválnu hypertrofiu (19).

### Mykofenolát mofetil

Mykofenolát mofetil (a v ostatnom čase aj mykofenolát sodný) sú prekurzormi kyseliny mykofenolovej, ďalšieho inhibitora syntézy purínov. Molekula bola pôvodne izolovaná z plesní *Penicillium*. Po priaznivých skúsenostiach s touto liečbou pri transplantácii obličiek, ako aj pri liečbe iných glomerulárnych ochorení u dospelých, bol liek v roku 2000 prvýkrát použitý aj v liečbe pediatrického nefrotického syndrómu (20). Potvrdila sa jeho účinnosť ako lieku prvej voľby pri nefrotickom syndróme rezistentnom na steroidy, ako aj často recidivujúcom nefrotickom syndróme citlivom na steroidy, aj keď existujú aj názory, že môže byť v porovnaní s inhibítormi kalcineurínu menej efektívny (21).

### Rituximab

Rituximab, monoklonálna protilátka proti antigénu CD20 B-lymfocytov, sa začal používať na základe publikácií referujúcich o náhodne zistenej efektívite lieku u detí, ktoré ho dostávali z iných indikácií (22). Benz et al., podávali rituximab spolu s imunoglobulínmi v liečbe ITP

rezistentného na steroidy u 16-ročného chlapca, ktorý zároveň trpel aj na nefrotický syndróm závislý od steroidov. Okrem efektívneho riešenia ITP, rituximab tiež navodil obdobie bez relapsu NS na viac ako 12 mesiacov na nízkych dávkach CsA (23). Účinnosť rituximabu, ako agensu šetriaceho steroidy, u detí s recidivujúcim a od steroidov závislým nefrotickým syndrómom bola potvrdená aj v multicentrickej, dvojito zaslepanej, randomizovanej a placebo kontrolovanej štúdiu. Pacienti v skupine liečenej rituximabom zostávali dlhšie obdobie bez relapsu, napriek tomu, že nedostávali iné imunosupresíva, ako napr. cyklosporín alebo mykofenolát (24). Existujú aj ojedinelé kauzistické správy o účinnosti tejto terapie pri refraktérnej, primárnej FSGS. Napriek tomu sú potrebné kontrolované klinické práce na vymedzenie presnej úlohy lieku v terapii NS.

### Adrenokortikotropný hormón (ACTH)

Je pozoruhodné, že ACTH sa v súčasnosti znovu objavuje ako potenciálny liek v terapii nefrotického syndrómu. Je k dispozícii vo forme syntetického depotného preparátu a aj vo forme vysokočisteného prípravku z bravčového alebo hovädzieho zdroja. Existujúce správy referovali o jeho 29 až 100 % účinnosti pri niekoľkých formách nefrotického syndrómu, vrátane idiopatickej membranóznej nefropatie, FSGS, NS s minimálnymi zmenami a pri mezangiálnej glomerulonefritíde (25, 26). Zdá sa, že ACTH môže byť zvlášť výhodný v liečbe idiopatickej membranóznej nefropatie. Presný mechanizmus účinku ACTH nie je zatiaľ známy, môže pôsobiť priamo na podocyty prostredníctvom ich melanokortizového receptora. Na posúdenie ozajstného významu použitia ACTH u pacientov s idiopatickým nefrotickým syndrómom je však potrebná multicentrická randomizovaná kontrolovaná štúdia (27).

### Potenciálne nové liečby

Odhalením rôznych génových defektov spojených s nefrotickým syndrómom, dochádza k rozvoju poznatkov o viacerých signálnych dráhach podocytov, ktoré hrajú úlohu v patogenéze nefrotického syndrómu (28). Tieto poznatky sú potrebné na rozvoj cielej terapie v budúcnosti. Prísľubmi na zlepšenie liečby nefrotického syndrómu rezistentného na steroidy a na prevenciu progresie renálneho poškodenia sú potenciálne nové lieky (napr. losmapimod, inhibitor p38 MAPK a sparsentan, antagonist endotelínového receptora typ 1A) ako aj biologiká (napr. adalimumab a abatacept, protilátky proti TNF-alfa resp. proti CD80).

Záverom sa dá povedať, že pôvodné príspevky ISKDC ukázali význam globálnej spolupráce na uskutočnenie zmysluplných multicentrických štúdií zameraných na efektívnu liečbu detí s nefrotickým syndrómom a na prevenciu progresie obličkového ochorenia. Pomohlo to umožniť postihnutým deťom kvalitný život. V súčasnosti dostupnosť pokročilých genetických a molekulárnych výsledkov ponúka jedinečnú príležitosť na vypracovanie personalizovaného prístupu k problémom pacienta.

## Literatúra

- Arneil GC. The nephrotic syndrome. *Pediatr Clin North Am*. 1971;18:547–559.
- Thorn GW, Forsham PH, Frawley TF, Hill SR, Jr., Roche M, Staehelin D, et al. The clinical usefulness of ACTH and cortisone. *N Engl J Med*. 1950;242:865–872.
- Arneil GC, Wilson HEC. Cortisone treatment of nephrosis. *Arch Dis Child*. 1952;27:322–328.
- Arneil GC, Wilson HE. A.C.T.H. in nephrosis. *Arch Dis Child*. 1953;28:372–380.
- Report of the International Study of Kidney Disease in Children, Barnett HL, Edelmann CM. Minimal change nephrotic syndrome in children: deaths during the first 5 to 15 years' observation. *Pediatrics*. 1984;73:497–501.
- A Report of the International Study of Kidney Disease in Children. Nephrotic syndrome in children: prediction of histopathology from clinical and laboratory characteristics at time of diagnosis. *Kidney Int*. 1978;13:159–165.
- A report of the International Study of 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.
- Report. Primary nephrotic syndrome in children: clinical significance of histopathologic variants of minimal change and of diffuse mesangial hypercellularity. *Kidney Int*. 1981;20:765–771.
- Churg J, Habib R, White RR. Pathology of the nephrotic syndrome in children. *Lancet*. 1970;295:1299–1302.
- Abramowicz M, Barnett HL, Edelmann CM, Greifer I, Kobayashi O, Arneil GC, et al. Controlled trial of azathioprine in children with nephrotic syndrome. *Lancet*. 1970;295:959–961.
- McDonald J, Arneil GCC, Murphy AV, Arneil GCC. Long-term assessment of cyclophosphamide therapy for nephrosis in children. *Lancet*. 1974;304:980–982.
- Lombel RM, Gipson DS, Hodson EM, Kidney Disease: Improving Global Outcomes. Treatment of steroid-sensitive nephrotic syndrome: new guidelines from KDIGO. *Pediatr Nephrol*. 2013;28:415–426.
- Hahn D, Hodson EM, Willis NS, Craig JC. Corticosteroid therapy for nephrotic syndrome in children. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015;3. CD001533.
- Tanphaichitr P, Tanphaichitr D, Sureeratana J, Chatsingh S. Treatment of nephrotic syndrome with levamisole. *J Pediatr*. 1980;96:490–493.
- Niaudet P, Habib R, Tete MJ, Hinglais N, Broyer M. Cyclosporin in the treatment of idiopathic nephrotic syndrome in children. *Pediatr Nephrol*. 1987;4:566–573.
- Tejani A, Butt K, Trachtman H, Suthanthiran M, Rosenthal CJ, Khawar MR. Cyclosporine A induced remission of relapsing nephrotic syndrome in children. *Kidney Int*. 1988;33:729–734.
- Pennesi M, Gagliardo A, Minisini S. Effective tacrolimus treatment in a child suffering from severe nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol*. 2003;18:477–478.
- Loeffler K, Gowrishankar M, Yiu V. Tacrolimus therapy in pediatric patients with treatment-resistant nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol*. 2004;19:281–287.
- Srivastava RN. 50 years of nephrotic syndrome in children, and hereafter. *Indian Pediatr*. 2013;50:107–110.
- Chandra M, Susin M, Abitbol C. Remission of relapsing childhood nephrotic syndrome with mycophenolate mofetil. *Pediatr Nephrol*. 2000;14:224–226.
- Kidney Disease Improving Global Outcomes. KDIGO clinical practice guideline for glomerulonephritis. *Kidney Int Suppl*. 2012;2:139–274.
- Smith GC. Is there a role for rituximab in the treatment of idiopathic childhood nephrotic syndrome? *Pediatr Nephrol*. 2007;22:893–898.
- Benz K, Dotsch J, Rascher W, Stachel D. Change of the course of steroid-dependent nephrotic syndrome after rituximab therapy. *Pediatr Nephrol*. 2004;19:794–797.
- Iijima K, Sako M, Nozu K, Mori R, Tuchida N, Kamei K, et al. Rituximab for childhood-onset, complicated, frequently relapsing nephrotic syndrome or steroid-dependent nephrotic syndrome: a multicentre, double-blind, randomised, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2014;384:1273–1281.
- Hogan J, Bomback AS, Mehta K, Canetta PA, Rao MK, Appel GB, et al. Treatment of idiopathic FSGS with adrenocorticotropic hormone gel. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2013;8:2072–2081.
- Gibson KL, Glenn D, Ferris ME. Back to the future: therapies for idiopathic nephrotic syndrome. *Blood Purif*. 2015;39:105–109.
- Berg A-L, Arnadottir M. ACTH-induced improvement in the nephrotic syndrome in patients with a variety of diagnoses. *Nephrol Dial Transplant*. 2004;19:1305–1307.
- Greka A. Human genetics of nephrotic syndrome and the quest for precision medicine. *Curr Opin Nephrol Hypertens*. 2016;25:138–143.

**Prof. MUDr. László Kovács, DrSc., MPH**  
 Detská klinika LF UK a DFNSP  
 v Bratislave  
 Limbová 1, 833 40 Bratislava  
 kovacs@dfnsp.sk

