

Léčba steroid-senzitivního nefrotického syndromu u dětí

MUDr. Pavel Geier, Ph.D., doc. MUDr. Janusz Feber

Division of Nephrology, Children's Hospital of Eastern Ontario, Ottawa, Canada

Přehledový článek se zabývá léčbou steroid-senzitivního nefrotického syndromu u dětí. Důraz je kladen na postupy, které mají oporu v randomizovaných kontrolovaných studiích.

Klíčová slova: steroid-senzitivní nefrotický syndrom, prednison, cyklofosfamid, cyklosporin A.

Treatment of steroid-sensitive nephrotic syndrome in children

Review article describing current insights into the treatment of steroid-sensitive nephrotic syndrome in children. Treatment regimens based on data from adequately powered randomized controlled trials were stressed out.

Key words: steroid-sensitive nephrotic syndrome, prednison, cyclophosphamide, cyclosporine A.

Pediatr. pro Praxi 2010; 11(5): 292–294

Nefrotický syndrom (NS) je charakterizován masivní proteinurií ($> 960 \text{ mg/m}^2/\text{den}$, nebo poměr bílkovina/kreatinin v jednorázovém vzorku moči $> 0,2 \text{ g/mmol}$) a hypoalbuminemií (pod 25 g/l) (1). V klinickém obraze dominují otoky.

Nefrotický syndrom je typicky onemocněním dětského věku, kdy se vyskytuje 15x častěji než v dospělosti (2). Histologickým podkladem NS je u 90 % dětí některá z forem idiopatického nefrotického syndromu (INS), přičemž většina z nich (85 %) má tzv. nemoc minimálních změn glomerulů („minimal change disease“, MCD), cca 15 % má NS s fokální segmentální glomerulosklerózou (FSGS). Ve zbylých 10 % je potom histologickým podkladem některá z forem sekundárního NS (NS při Henochově-Schoenleinově purpře, systémovém lupus erytematodes, při membranózní glomerulonefritidě, vzácně IgA nefropatii) nebo kongenitální NS.

Rozsáhlé multicentrické studie provedené v 70. a 80. letech minulého století prokázaly, že odpověď na úvodní léčbu kortikosteroidy velice dobře předpovídá histologický obraz u pacientů s INS (3). Většina dětí s MCD odpovídá na úvodní kortikosteroidní léčbu. Z tohoto důvodu se ledvinná biopsie obvykle neprovádí před zahájením léčby, pokud pacient nemá některý z rizikových faktorů, které svědčí pro jinou diagnózu než MCD. Mezi tyto rizikové faktory patří: makroskopická hematurie, věk pod 12 měsíců a nad 15 let, nízká C3 složka komplementu, kožní exantém, závažná hypertenze s mikroskopickou hematurií. Podle odpovědi na léčbu steroidy rozlišujeme steroid-senzitivní NS a steroid-rezistentní NS. Pacient je považován za steroid-senzitivního, pokud nedosáhne remise během úvodní 6týdenní léčby kortikosteroidy (4). Za remisi považujeme kompletní vymizení proteinu-

rie (proteinurie $< 100 \text{ mg/den}$, nebo negativní bílkovina při vyšetření testacím proužkem). V dalším textu se budeme zabývat výhradně léčbou pacientů se steroid-senzitivním INS.

Léčba úvodní ataky NS

Léčba úvodní ataky se skládá z léčby kortikoidy a léčby komplikací (otoky, hypertenze).

Léčba kortikoidy má přinejmenším tři cíle (5):

1. navodit co nejrychlejší remisi
2. minimalizovat případné relapsy
3. být co nejméně toxická

Kortikosteroidy

Kortikoidy byly zavedeny do léčby NS v padesátých letech minulého století. V průběhu uplynulých 60 let byla provedena řada multicentrických randomizovaných studií s cílem najít ideální léčebný protokol. V posledních letech je celosvětově nejvíce akceptovaný protokol, který se skládá ze 6 týdnů léčby prednisonem $60 \text{ mg/m}^2/\text{den}$ (maximální dávka je 80 mg/den), po kterých následuje dalších 6 týdnů léčby prednisonem v dávce 40 mg/m^2 každý druhý den (alternativní podávání). Po 12 týdnech léčby lze prednison vysadit (6). Prednison je základním kortikosteroidem používaným v léčbě NS a v současné době neexistují důkazy, které by prokázaly, že jiné steroidy mají lepší účinnost nebo méně nežádoucích účinků (7).

Zatímco panuje shoda v délce podávání prednisonu, otázka, zda podávat prednison v jedné denní dávce nebo rozdělené do dvou – tří dávek není jednoznačně vyřešena. Nicméně poslední systematické review se přiklání k podávání prednisonu v jedné ranní dávce, pokud ji pacient toleruje (7). Zajímavé výsledky v tomto ohledu přinesla dotazníková akce ve Spojených

státech. Zúčastnilo se jí 33 pediatrických nefrologických center a 40 % odpovědělo, že podává prednison v jedné ranní dávce, 50 % ve dvou dílčích dávkách a pouze 10 % ve třech denních dávkách (8).

Léčba otoků

Otoky jsou přítomny téměř u všech pacientů s první atakou nefrotického syndromu. Otoky ustoupí obvykle v době, kdy se podaří navodit remisi. Specifická léčba otoků je nutná v případě klinických obtíží nebo v případě oligurie. V podstatě k léčbě můžeme použít diuretika (nejčastěji furosemid) nebo i.v. albumin + diuretika. Mechanismus vzniku otoků je předmětem řady studií v posledních letech. V poslední době se většina autorů přiklání k názoru, že primární příčinou otoků je retence sodíku v distálním tubulu ledviny a následná retence vody. Tito pacienti mají normální nebo zvýšený objem intravaskulární tekutiny. Pouze u části pacientů dojde k poklesu onkotického tlaku velice rychle, čímž dojde k intravaskulární hypovolemii, která má za následek aktivaci systému renin-angiotenzin-aldosteron. Výsledkem je potom sekundární retence sodíku a vody a vznik edému. Pro léčbu otoků je zásadně důležité odlišit pacienty s normálním intravaskulárním objemem od pacientů s intravaskulární hypovolemií. Zatímco pacienti s normálním objemem intravaskulární tekutiny dobře reagují na léčbu diuretiky, pacienti s intravaskulární hypovolemií mohou vyžadovat podání 25 % albuminu. K odlišení intravaskulární hypovolemie a hypervolemie slouží jednoduché stanovení poměru draslíku a sodíku ve vzorku moči. Pokud je $U_K/U_K + U_{Na} > 0,6$, potom má pacient intravaskulární hypovolemii a může vyžadovat podání albuminu (9). Obvykle podá-

váme 1 g/kg v pomalé infuzi. Po skončení infuze albuminu následuje podání i. v. Furosemidu.

Dávka Furosemidu je 0,5–1 mg/kg/dávku. Pokud se podaří navodit dostatečnou diurézu, pokračujeme v podávání Furosemidu ve stejné dávce po 8 hodinách.

U pacientů s normálním nebo zvýšeným intravaskulárním objemem začínáme léčbu otoků podáním Furosemidu v dávce 0,5–1 mg/kg. Pokud není odpověď dostatečná, můžeme dávku zvýšit až na 5 mg/kg/dávku. V některých případech je vhodné kombinovat Furosemid s hydrochlorothiazidem a u dětí s extrémními otoky se spironolaktonem.

Ostatní podpůrná léčba a dieta

Děti s nefrotickým syndromem vyžadují běžnou dietu, vhodnou pro dítě stejného věku. Rodiče je třeba upozornit na výrazně zvýšenou chuť k jídlu a snažit se omezit nadbytečný příjem sacharidů a tuků.

Příjem bílkovin by měl odpovídat věku, neexistují studie, které by prokázaly příznivý vliv vyššího příjmu bílkovin na průběh onemocnění. Dieta s omezením soli je vhodná v případech výrazných edémů.

Otázka podávání kalcia a vitamínu D je zatím předmětem diskuze. Je pravda, že v nefrotickém stavu je nízká hladina vitamínu D a že dlouhodobé podávání prednisonu může být příčinou snížené kostní denzity u pacientů s NS. Proto je třeba v dietě zajistit dostatečný přívod kalcia a vitamínu D.

Léčba relapsu nefrotického syndromu

Definice

- **Relaps** je definován jako znovuoobjevení se proteinurie 2+ a více po dobu 3 dnů u pacienta, který byl v remisi.
- **Časté relapsy** – pokud se vyskytnou 2 a více relapsů v průběhu 6 měsíců, nebo 4 a více relapsů během 12 měsíců, mluvíme o nefrotickém syndromu s častými relapsy.
- **Steroid dependentní nefrotický syndrom** – dva po sobě jdoucí relapsy do 14 dnů po vysazení steroidů, nebo během snižování dávky steroidů.

První dva relapsy se léčí opět prednisonem 60 mg/m²/den obvykle v jedné denní dávce do doby, než je pacient 3 dny bez proteinurie. Potom se přechází na alternativní léčbu, tj. prednison 40 mg/m²/každý druhý den po dobu 4 týdnů. Je vhodné alespoň první dva relapsy

léčit podle tohoto schématu, aby se odlišili pacienti s častými relapsy a steroid dependentní od těch s ojedinělými relapsy. U pacientů s ojedinělými relapsy opakujeme léčebné schéma pro první relaps. Pacienti s častými relapsy a steroid-dependentní jsou ohroženi nežádoucími účinky steroidů a vyžadují léčbu některým z tzv. steroid-šetřících preparátů. Z nežádoucích účinků dlouhodobé steroidní léčby je nejzávažnější vliv steroidů na kost a oční komplikace. Kostní komplikace zahrnují osteoporózu s rizikem patologických zlomenin a poruchy růstu.

Steroid-šetřící látky

Prvním steroid-šetřícím preparátem použitým v léčbě INS byl **cyclophosphamide** (CYC) (10). CYC může navodit dlouhodobou remisi, nicméně většina dětí po určité době opět relabuje. Nejnovější studie o účinnosti CYC ukazuje, že po roce od skončení léčby CYC je v remisi 45 % pacientů, po 2 letech 28 %, po 5 letech 13 % a po 10 letech 11 % (11).

CYC má řadu nežádoucích účinků. K nejzávažnějším patří útlum kostní dřeně a u chlapců poruchy spermatogeneze. Během léčby je třeba pečlivě monitorovat krevní obraz a při poklesu leukocytů přechodně snížit dávku CYC, nebo léčbu přerušit. Výskyt neutropenie je nižší, pokud je pacient současně s CYC léčen malou dávkou prednisonu.

Výskyt poruch spermatogeneze je závislý na kumulativní dávce, která by neměla překročit 250–300 mg/kg (12).

CYC se podává v dávce 2–3 mg/kg a den, obvykle ve dvou dávkách (ráno a v poledne) po dobu 8 týdnů (13).

Další možností je dlouhodobá léčba **cyclosporinem A**. Cyclosporin A podáváme v dávce 5–6 mg/kg/den rozděleně do dvou denních dávek. Cyclosporin A obvykle udrží pacienta v remisi po dobu jeho podávání. Umožní většinou úplné vysazení prednisonu. Nejasná je délka léčby CyA. Při léčbě dlouhé 1 rok byla četnost remise při léčbě CyA stejná s CYC. Za 1 rok po vysazení CyA bylo v remisi pouze 25 % pacientů (14). Proto se doba léčení CyA prodlužuje na několik let s tím, že po roce pomalu klesáme s dávkou CyA. Mezi nejdůležitější nežádoucí účinky CyA patří nefrotoxicita, hyperplázie dásní a hirsutismus. Tyto nežádoucí účinky jsou závislé na dávce CyA, proto je nutná monitorace tzv. údolních hladin (hladina léku před podáním další dávky). V prvním roce se snažíme hladinu udržovat v rozmezí 100–150 ng/l, po roce, je-li pacient v remisi, s dávkou velmi pomalu klesáme. Po dvou letech se můžeme pokusit CyA vysadit. Dojde-li během

léčby CyA ke zvýšení hladiny kreatininu o více než 30 % proti hodnotě před zahájením léčby, doporučuje se snížit dávku CyA.

Z dalších preparátů se dříve v Evropě hojně používal **Levamisol**, který v současné době není komerčně dostupný.

Mykofenolát mofetil (MMF) je ojediněle zkoušen v léčbě pacientů se steroid-dependentním INS. Randomizovaná studie o jeho použití a účinnosti ve srovnání s CyA je jedna s velmi malým počtem pacientů (15), takže je velice těžké vyvodit nějaký konečný závěr. V severní Americe je v poslední době poměrně populární použití **Tacrolimu** místo CyA. Tacrolimus patří stejně jako CyA do skupiny léků označovaných jako calcineurinové inhibitory. Jeho výhodou je nižší výskyt nežádoucích kosmetických účinků, čímž se pravděpodobně zlepší compliance léčby především u adolescentních pacientů. Neexistuje dosud ale prospektivní studie, která by srovnávala Tacrolimus s CyA nebo CYC.

O tom, jak je situace v léčbě steroid-dependentního INS a NS s častými relapsy komplikovaná, svědčí nejlépe závěr systematické review, ve které autoři uzavírají, že: „rozhodnutí, jakou léčbu zvolit u pacienta s často relabujícím nebo steroid-dependentním NS, je do značné míry závislé na preferencích pacienta a jeho ošetřujícího lékaře po podrobné diskuzi o účincích a nežádoucích účincích jednotlivých preparátů“ (13).

Závěr

Přestože studium léčby steroid-senzitivního nefrotického syndromu probíhá po dobu více než 60 let, je stále mnoho otázek nevyřešených. Léčba pacienta se steroid-senzitivním INS vyžaduje trpělivost ze strany lékaře i pacienta. Je třeba využívat všech nových poznatků, upřednostňovat postupy, které jsou založeny na výsledcích dobře provedených randomizovaných kontrolovaných studií. Při léčbě těchto pacientů mít na paměti, že dlouhodobá prognóza je ve smyslu rizika vzniku chronického selhání ledvin dobrá. Proto při volbě léčebného postupu volit pokud možno preparáty s co nejnižším výskytem závažných nežádoucích účinků.

Literatura

1. Hodson EM, Alexander SI, Graf N. Steroid-Sensitive Nephrotic Syndrome. In Geary DF, Schaefer F. Comprehensive Pediatric Nephrology. Mosby, Philadelphia. 2008: 239–256.
2. Vogt BA, Avner ED. Nephrotic syndrome. In Kliegman RM, Behrman RE, Jenson HB, Stanton BMD (eds). Nelson Textbook of Pediatrics. Saunders, Philadelphia. 2007: 2190–2194.
3. International Study of Kidney Disease in Children: The primary nephrotic syndrome in children. Identification of pati-

ents with minimal change nephrotic syndrome from initial response to prednisone. *J Pediatr* 1981; 98: 561–564.

4. Geier P, Feber J. Nefrotický syndrom. In Janda J. (ed). *Dětská nefrologie*. Galén, Praha 2006: 151–165.

5. Brodehl J. The treatment of minimal change nephrotic syndrome: lessons learned from multicentre co-operative studies. *Eur J Pediatr* 1991; 150: 380–387.

6. Bargman JM. Management of minimal lesion glomerulonephritis: Evidence-based recommendations. *Kidney Int* 1999; 55: S3–16.

7. Hodson EM, Willis NS, Craig JC. Corticosteroid therapy for nephrotic syndrome in children. *Cochrane Database Syst Rev*. 2007; 17(4): CD001533.

8. MacHardy N, Miles PV, Massengill SF, et al. Management patterns of childhood-onset nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol* 2009; 24: 2193–2201.

9. Vande Walle JGJ, Donckerwolcke RA. Pathogenesis of edema formation in the nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol* 2001; 16: 283–293.

10. Barratt TM, Soothill JF. Controlled trial of cyclophosphamide in steroid-sensitive relapsing nephrotic syndrome of childhood. *Lancet* 1970; 2(7671): 479–482.

11. Cammas B, Harambat J, Bertholet-Thomas A, et al. Long-term effects of cyclophosphamide therapy in steroid-dependent or frequently relapsing idiopathic nephrotic syndrome. *Nephrol Dial Transplant* 2010; doi: 10.1093/ndt/gfq405.

12. Latta K, von Schnakenburg Ch, Ehrich JHH. A meta-analysis of cytotoxic treatment for frequently relapsing nephrotic syndrome in children. *Pediatr Nephrol* 2001; 16: 271–282.

13. Hodson EM, Willis NS, Craig JC. Non-corticosteroid treatment for nephrotic syndrome in children. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2008, Issue 1. Art. No.: CD002290.

14. Ponticelli C, Edefonti A, Ghio I, et al. Cyclosporin versus cyclophosphamide for patients with steroid-dependent and frequently relapsing idiopathic nephrotic syndrome: a multicentre randomized controlled trial. *Nephrol Dial Transplant* 1993; 8: 1326–1332.

15. Dorresteijn EM, Kist-van Holthe JE, Levchenko EN, et al. Mycophenolate mofetil versus cyclosporine for remission maintenance in nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol* 2008; 23: 2013–2020.

MUDr. Pavel Geier, Ph.D.

*Division of Nephrology,
Children's Hospital of Eastern Ontario,
Ottawa, Canada
geierp@seznam.cz*
