

Nefrotický syndrom u dětí

A. Identifikační údaje

Kód:	CLK020 LP
Autor:	Doc.MUDr.Jan Janda, CSc
Editor:	MUDr.Miloš Suchý
Oponent:	Doc.MUDr.Feber, as.MUDr.Kolský, CSc
Koordinátor:	MUDr.Aleš Bourek
Verze provedení:	12.1.1999 - 1. Autorská verze předkládaná řešitelům grantu ČLK (IGA Mzd. 5066-1)
Za zpracování a další aktualizaci doporučeného postupu odpovídá:	Česká lékařská komora Doc.MUDr.Jan Janda, CSc
Autorská doména:	Česká lékařská komora
Kdo péči poskytuje:	Pediatr, praktický lékař pro děti a dorost, nefrolog
Odbornosti (dle číselníku VZP):	301, 002, 108
Komu je péče poskytována:	Děti s nefrotickým syndromem
Poznámka:	Standard není v konečné verzi a bude upravován na základě připomínek dalších odborníků a Národní rady pro medicínské standardy. Vývojový diagram je proveden nestandardním způsobem, bude upraven po konzultaci s autoerm. Konsensus nad konečným zněním standardu se očekává do konce roku 1999

B. Věcný rámec standardu

B1. Vymezení věcného rámce standardu

Použité pojmy a zkratky:

NS - nefrotický syndrom

INS - idiopatický nefrotický syndrom

INC při MCD - idiopatický nefrotický syndrom s minimálními změnami

Definice onemocnění:

Nefrotický syndrom je v klinické pediatrii definován jako:

- proteinurie vyšší než 40 mg/m²/hod., z praktických důvodů se ale uvádí hodnota více než 1 g/m²/24 hod
- hladina albuminu v séru nižší než 25 g/l

Mimo těchto 2 hlavních příznaků nefrotického syndromu jsou u pacientů často přítomny ještě

další 2 symptomy:

- edémy
- hyperlipidémie

Diagnózu je ale možno stanovit již při výskytu prvních 2 atributů, i když další 2 nejsou přítomny.

Nefrotický syndrom není diagnóza, ale soubor příznaků

Klasifikace onemocnění:

Příčiny nefrotického syndromu u dětí: nejčastější příčinou nefrotického syndromu (dále NS) u dětí je t.zv.

- idiopatický nefrotický syndrom (INS)
- sekundární nefrotické syndromy, které se vyskytují při různých onemocněních ledviného parenchymu, mezi nejčastější příčiny sekundárního NS patří glomerulonefritidy
- Idiopatický nefrotický syndrom (INS) je definován jako onemocnění, jehož původ nebyl dosud uspokojivě objasněn. Patří sem INS s histologickým obrazem minimálních změn glomerulů, kongenitální nefrotický syndrom a nefrotický syndrom na podkladě fokální segmentální glomerulární sklerózy.
- Idiopatický nefrotický syndrom s minimálními změnami: je vůbec nejčastější formou NS u dětí a dorostu do 18 let (INS při MCD).

B2. Epidemiologické charakteristiky onemocnění

Typický věk výskytu:

Batolecí a předškolní věk, i když touto formou mohou onemocnět i starší děti ev. dospělí. Spouštěcím mechanismem první ataky ale i relapsů bývá často virová infekce horních cest dýchacích. Incidence idiopatického nefrotického syndromu s minimálními změnami je asi 2-3 případy na 100 000 jedinců do 15 let, chlapci jsou postiženi asi 2x častěji než děvčata.

B3. Kvalifikační předpoklady

Instituce: (autor dosud nedodal)

Odborný personál: (autor dosud nedodal)

Stavby, technologie a zdravotnická technika: (autor dosud nedodal)

C. Proces péče

Viz. vývojový diagram **[VD]** , str.2

C1. Vstupní podmínky procesu péče

Anamnéza, klinický obraz:

První známkou INS při MCD bývají edémy okolo očních víček nebo dolních končetinách, nebo v oblasti genitálu (skrotum nebo labia). Ty mohou být doprovázeny pleurálním výpotkem, ascitem, hydrokélou. Pokud jsou k dispozici validní údaje o tělesné hmotnosti, konstatujeme skoro vždy její zvýšení. Ascites bývá spojen s bolestmi břicha, které mohou být rovněž důsledkem hypovolémie. Vzácně se mohou vyskytnout i trombózy renálních žil nebo peritonitidy. Hypertenze nepatří ke klasickému obrazu nemoci.

Vstupní kritéria pacienta: viz. B1 definice onemocnění

Partneři na vstupu: nejčastěji praktický lékař pro děti a dorost, nebo obvodní pediatr

C2. Vlastní proces péče

Základní vyšetření:

Laboratorní vyšetření:

Proteinurie: moč obsahuje běžně i více než 10 g/m²/24 hod., bývá selektivní (většinu bílkoviny v moči tvoří albumin).

Hematurie: bývá přítomna jen u 10-15% NS při MCD.

Pacienti mívají většinou značně urychlenou FW (běžně stovkové hodnoty za hodinu).

Krevní obraz: není většinou významně změněn, je tendence ke zvýšenému počtu trombocytů. Hematokrit se mění dle zahuštění nebo naředění cirkulujícího volumu.

Biochemické vyšetření séra: hladiny natria jsou většinou normální ale může být přítomná hyponatémie v důsledku hypervolémie a hemodiluce. Hladina kalia bývá při kompenzovaném oběhu normální, hladina vápníku je snižena, ale ionizované kalcium je v normě. Celková bílkovina je významně snižena, albumin pod 25 g/l, ale často i jen 10 g/l, v elektroforeogramu zvýšení frakce alfa-2-globulinů a snížení gama-globulinové frakce. Při kompenzovaném oběhu je hladina urey a kreatininu spíše nižší (zvýšená glomerulární filtrace je u INS při MCD běžná). Při rozvinutém INS při MCD je běžně přítomna kromě hypercholesterolémie i hypertriglyceridémie, nápadné je zvýšení LDL, VLDL a HDL. Při vyšetření koagulačních faktorů je nejzávažnějším nálezem snížená hladina antitrombinu III, to vysvětluje zvýšené riziko trombózy.

Krevní tlak je v kompenzovaném stavu normální, jeho snížení ukazuje na hypovolemii a zvýšení naopak na hypervolemii, oba stavy jsou již komplikací nemoci.

Léčba INS při MCD:

v Evropě i USA se od 70. let používají standardní léčebná schémata vycházející z multicentrických mezinárodních studií (ISKDC, APN).

Úvodní léčba:

Prednison 60 mg/m²/den ve 3 denních dávkách, nejvyšší dávka ráno, nejnižší večer. Trvání této léčby se pohybuje od 4 týdnů (schéma ISKDC) do 6 týdnů (schéma APN). Po 4 respektive 6 týdnech se přechází na alternativní podávání prednisonu, t.j. obden, ve snížené dávce 40 mg/m²/den (podáváno v jedné ranní dávce), opět po dobu 4-6 týdnů. I když při uvedené léčbě u většiny dětí vymizí proteinurie během 1-2 týdnů, je třeba léčebné schéma dodržet. Vymizení proteinurie (méně než 100mg /m²/24 hod.) se označuje jako remise.

V akutní fázi nemoci je třeba posoudit, zda dítě je oběhově kompenzováno nebo je ve fázi sníženého množství cirkulující krve (subšok, ev. dokonce šok). Pokud vznikne tento stav, provázený většinou výraznými edémy (nefrotická krize), je třeba ihned doplnit cirkulující tekutiny, je indikováno použití albuminu ve 20% roztoku. Včas neléčená nefrotická krize může vyústit i v akutní selhání ledvin.

Pokud je dítě oběhově kompenzováno, není podávání roztoků albuminu indikováno, i když se

jedná o výraznou proteinurii. Výraznou retenci tekutin se snažíme ovlivnit i podáním diuretik (nejčastěji furosemid v dávkách až 10 mg/kg/den, ev. spirolakton).

Relaps onemocnění: je definován jako objevení se bílkoviny v moči (více než 100 mg/m²/24 hod. trvající déle než 3 po sobě následující dny). Frekvence relapsů je u INS při MCD vysoká, běžně relabuje po 1. atace NS asi 60% pacientů.

Nomenklatura:

Na podkladě mezinárodních studií se i u nás běžně používá následující nomenklatura, vycházející z reakce pacienta na léčbu prednisonem a z frekvence relapsů onemocnění: steroidsenzitivní (steroid-sensitive NS) = úvodní léčba prednisonem uvede pacienta do remise. Počáteční odpověď (initial responder) = pacient, který se při 1. atace NS během standardní léčby dostal do remise. Odpovídá na léčbu kortikoidy, po ukončení léčebného schématu kortikoidy se dostane do remise. Steroidresistentní NS (steroidresistent) = úvodní léčba prednisonem v dávce 60 mg/m²/den po dobu 6 týdnů neuvede pacienta do remise (pacient se také označuje jako non-responder). Pokud se pacient dostane do remise, ale po ukončení léčby relabuje, nicméně další podávání prednisonu vede opět k remisi, označuje se jako závislost na steroidech (steroid-dependent). Časté relapsy NS (frequent relapser) = onemocnění relabuje 2x nebo častěji během 6 měs. nebo 4x nebo více ročně. Úplná resistance na steroidy znamená, že proteinurie zůstává stejná přes léčbu prednisonem.

Léčba relapsu: léčí se stejně jako 1. ataka, ale jen do vymizení proteinurie a ještě 3 dny navíc. Pak se opět přechází na alternativní způsob podávání prednisonu ve stejné dávce a trvání (4-6 týdnů).

Rezistence na steroidy: asi 5-10% pacientů s INS při MCD může být primárně steroidresistentních. Primární steroidresistence je ale typická pro jiné formy NS než je INS při MCD. U některých pacientů se může objevit steroidresistence sekundárně při opakovaných relapsech.

Primární rezistence na steroidy vyvolává podezření na jinou formu NS než je INS s MCD, především na fokální glomerulární sklerózu (FGS) - ale i u této diagnózy je určitá část pacientů steroidsenzitivních!) nebo chronickou glomerulonefritidu.

Tato situace by měla standardně vést ošetřující lékaře ke konzultaci s klinickým centrem dětské nefrologie, kde se uvaží indikace renální biopsie.

Časté relapsy resp. závislost na kortikoidech se léčí většinou cyklofosfamidem, od 80. let i cyklosporinem A. Indikace této skupiny léků (ev. dalších, např. chlorambucil, ACE-inhibitory, atd.) patří do rukou zkušených dětských nefrologů, většinou jim předchází renální biopsie.

Renální biopsie:

Indikace k renální biopsii závisí na věku pacienta, klinickém obrazu a reakci na kortikoidy. U dětí mezi 1-10 rokem života při typickém obrazu 1. ataky nefrotického syndromu není biopsie většinou indikována a je hned zahajována léčba prednisonem dle schématu. Obecně je tendence provádět biopsii u dětí starších 10 let, dále pak při nálezů makroskopické hematurie, poruše renálních funkcí, primární kortikoresistenci, častých relapsech ev. hypertenzi. Pokud se biopsie u dětí provádí, je třeba zajistit vyšetření vzorku v optickém mikroskopu, imunofluorescencí i elektronovou mikroskopií. Vlastní hodnocení musí provádět zkušený nefropatolog.

Léčba pacientů s často relabujícím resp. NS závislým na prednisonu:

U steroidsenzitivních pacientů s častými relapsy se asi ve 20% pozorují spontánní remise (po několika dnech nebo týdnech proteinurie vymizí i bez nasazení prednisonu). Pokud jsou rodiče poučeni a dobře spolupracují, dítě nejeví známky edémů a je bez dalších celkových příznaků, je možno s nasazením prednisonu vyčkat. Tam, kde ke spontánní remisi nedojde a stav dítěte se zhoršuje, je nasazení steroidů nezbytné. Tato skupina pacientů jeví skoro vždy příznaky dlouhodobého podávání steroidů - tzv. sekundární hyperkorticismus, to platí i o dětech

závislých na steroidech. Většinou se u nich doporučuje provést renální biopsii, která ale v řadě případů ukáže jen nález MCD. Děti dlouhodobě léčené většími dávkami kortikoidů špatně rostou a to je jeden z hlavních důvodů, proč se přistupuje k alternativní léčbě. T.č. se doporučují 2 léky za prokazatelně účinné :

1. Cyklofosfamid : lék byl zaveden do praxe už před více než 20 lety, ale měnila se schémata jeho podávání. U dětí s častými relapsy se doporučuje podávat 2 mg/kg hmotnosti/24 hod. celkem 8 týdnů, u dětí závislých na steroidech stejnou dávku 12 týdnů.

Pozor: během léčby cyklofosfamidem se doporučuje podávat prednison v nižších dávkách alternujícím způsobem (obden). Po kúře cyklofosfamidu se dá očekávat dlouhodobější remise u obou skupin (více než 70%, resp. 67% dětí je nejméně 2 roky v remisi). Rodiče je třeba upozornit na riziko hemoragické cystitidy, mírné alopecie a potenciální riziko gonadálních změn (při dodržení kumulativní dávky je ale riziko zcela minimální).

podávání všech dalších léků je u NS spojeno s vyšším rizikem než cyklofosfamid.

2. Cyklosporin A: doporučuje se v dávce cca 5 mg/kg tělesné hmotnosti (Sandimmun-Neoral), cílová hladina při stanovení monoklonální protilátkou je 80-160 nmol/l. Léčba by neměla trvat déle než 6 měsíců. Rodiče je třeba rovněž poučit o vedlejších účincích.

Léčba dětí se steroid-resistentním NS:

pokusy s podáváním pulsů metylprednisolonu, cyklofosfamidu ev. Cyklosporinu A jsou méně úspěšné než u dětí se steroid-senzitivním NS, zvláště je-li příčinou NS jiná léze než MCD.

Komplikace u dětí s INS při MCD: pokud 1. ataka není včas diagnostikována, může se pacient dostat do stadia nefrotické krize, t.j. těžké hypovolemie, která může vyústiti až v akutní selhání ledvin. Jinak ale většina komplikací vzniká na podkladě vedlejších účinků léčby. Kortikoidy snižují rezistenci proti infekci, zvyšují glykemii, vylučování draslíku, krevní tlak, mohou způsobit kataraktu, vysoké dávky působí kožní strie, které mohou vést k závažným kosmetickým defektům, závažné je zpomalení růstu u dětí s častými relapsy nebo steroidrezistencí. Vedení těchto komplikovaných pacientů je úkolem specializovaných center, která úzce spolupracují s ošetřujícími pediatry v místě bydliště.

C3. Podmínky ukončení procesu péče

Doporučení čení další péče, partneři na výstupu:

Dítě s nefrotickým syndromem v ambulantní péči:

Léčba 1. ataky nefrotického syndromu se zahajuje na lůžku v nemocnici, to platí i o nasazení cyklofosfamidu nebo cyklosporinu A. Pokud je pacient kompenzován, dostane se rychle do remise a rodina dobře spolupracuje, je možno dokončit léčbu doma v rodině. Spolupráce rodiny (compliance) je u dětí s NS podstatná. Rodiče sami vyšetřují doma proteinurii (nejlépe 20% kyselina sulfosalicylová), vedou záznamy o diuréze, podávaných lécích, krevním tlaku, sledují hmotnost dítěte a jeho růst.

Ideální je dodat rodičům tabulky, kde jsou uvedené údaje vyjádřeny graficky na časové ose, tuto dokumentaci nosí rodiče k pravidelným kontrolám u svého praktického pediatra resp.

do specializované dětské nefrologické ordinace. Hyperlipidemie se u NS nedoporučuje léčit, tekutiny a sůl se omezují jen pokud je tendence k jejich retenci.

Prognóza: u INS při MCD je většinou velmi dobrá, 10 let od 1. ataky jeví závažné poruchy funkce ledvin jen asi 10% pacientů. Všechny ostatní formy NS mají horší prognózu.

Jiné příčiny nefrotického syndromu u dětí a dorostu :

Fokální glomerulární skleróza, chronické glomerulonefritidy, většinou membranosní nebo

membranoproliferativní, ale i IgA nefritida, glomerulonefritidy jako součást systémových onemocnění, Schoenleinova-Henochova purpura, atd.

Jaké případy nefrotického syndromu mají být konzultovány již při 1. atace dětským nefrologem?

NS u dítěte do 1. roku života, NS provázející nefritický syndrom v každém věku, NS s hypertenzí před nasazením steroidů, NS s omezením glomerulární funkce.

Životospráva a sledování u dětí s nefrotickým syndromem:

Děti s NS mají normální dietu, ani při ztrátách bílkoviny v moči se nedoporučuje zvyšovat příjem bílkovin ve stravě. V době remise mají děti zcela normální životosprávu, mohou se koupat, účastnit se letních táborů, očkování je možné po poradě s nefrologem. Dítě ve fázi remise sleduje většinou praktický pediatr, který je v kontaktu s dětským nefrologem.

D. Výsledky - kritéria a indikátory kvality péče

Část standardu	Kontrolní kritéria	Způsob kontroly
Podmínky zahájení péče	Kvalitně odebraná anamnéza, zhodnocení klinického obrazu a kritérií NS	Záznam v dokumentaci ošetřujícího praktického lékaře, ambulantního pediatra a lékaře přijímajícího k hospitalizaci
Proces	Vyšetření a terapie dle doporučeného schematu	Záznam v dokumentaci
Podmínky ukončení péče	Zhodnocení výstupních kritérií hospitalizace a doporučení dalšího režimu léčby mimo nemocnici	Záznam v dokumentaci ošetřujícího lékaře při propuštění z nemocnice

E. Odkazy na literaturu

1. International Study of Kidney Disease in Children. The primary nephrotic syndrome in children. Identification of patients with minimal change from initial response to prednisolone. J. Pediatr., 1981, 98, 561-564
2. Al-Bander, H., Kaysen, G. A. Ineffectiveness of dietary protein augmentation in the management of nephrotic syndrome. Pediatr. Nephrol., 1991, 5, 482-486
3. Arbeitsgemeinschaft für pädiatrische Nephrologie. Short versus standard prednisone therapy for initial treatment of idiopathic nephrotic syndrome in children. Lancet, 1988, i, 380-383
4. Wingen, A. M., Müller-Wiefel, D., Schärer, K.: Comparison of different regimens of prednisone in frequently relapsing nephrotic syndrome. Acta Paediatr. Scand., 1990, 79,

5. Niaudet,P., Broyer,M., Habib,R.: treatment of idiopathic nephrotic syndrome with cyclosporin A in children. *Clin.Nephrol.*, 1991, 35 suppl 1, S31-6
6. Watson,A.: Nephrotic syndrome. In: Campbell AGM, McIntosh, N., eds.*Forfar and Arneil's Textbook of paediatrics*. Edinburgh, Churchill Livingstone 1992, 1057-1061
7. Srivastava,RN., Vasudev,AS.,BaggaA et al.: Long-term, low-dose prednisolon therapy in frequently relapsing nephrotic syndrome. *Pediatr.Nephrol.*,1992, 6, 247-250
8. Ueda,N., Kuno,K., Ito,S. : Eight and 12 week courses of cyclophosphamide in nephrotic syndrome. *Arch.Dis.Child.*,1990, 65, 1147-1150
9. Hiraoka, M., Takeda,N.,Tsukahara,H. et al.: Favourablecourse of steroid-responsive nephrotic children with mild initial attack. *Kidney Int.*, 1995, 47, 1392-1393
10. Adhikari, M., Mannikkamm.NE., Coovadia,HM.: Effects of repeated courses of daily steroids and persistent proteinuria on linear growth in children with nephrotic syndrome.
11. Ehrich, JHH., Brodehl,J.: Long versus standard prednisone therapy
12. for initial treatment of idiopathic nephrotic syndrome. *Eur.J.Pediatr.*,1993, 152, 357-361