



# A gyermekkori nephrosis szindróma sajátosságai

Gáll Zsuzsanna<sup>1</sup>, Kiss Éva<sup>2</sup>, Egyed-Zs. Imre<sup>3</sup>, Szabó J. Attila<sup>4</sup>, Cucerea Manuela<sup>1</sup>, Simon Márta<sup>1</sup>, Barabás Annamária<sup>2</sup>, Moréh Zsuzsanna<sup>2</sup>

Marosvásárhelyi Orvosi és Gyógyszerészeti Egyetem, <sup>1</sup>4.sz. Gyermekgyógyászat, <sup>2</sup>2.sz. Gyermekgyógyászat Tanszék, <sup>3</sup>Kórbonctan Tanszék, <sup>4</sup>Semmelweis Egyetem, Budapest, 1. sz. Gyermekgyógyászati Klinika

## Particularitățile sindromului nefrotic la copil

Introducere: Sindromul nefrotic (SN) este o boală heterogenă, caracterizat prin diferite variante histologice și determinanți genetici. SN corticosensibil, în general pe termen lung are un prognostic favorabil, dar majoritatea prezintă cel puțin o recidivă. Rezistența la steroizi (SRNS) se dezvoltă în 10% dintre copii. SRNS este cauza bolii renale cronice (BRC) în primele două decenii ale vieții. Metode și materiale: Au fost evaluate caracteristicile clinice și paraclinice la 206 de copii cu sindrom nefrotic aflați în evidența Clinicii Pediatrie II din Târgu-Mureș și a Clinicii Pediatrie I din Budapesta. Rezultate: Din 206 de pacienți (raportul dintre sexul masculin și feminin: 1.54) cu sindrom nefrotic incluși în acest studiu retrospectiv, 48.54% au prezentat SN corticosensibil, 11.16% au devenit steroid-dependenți, 40.29% SRNS și 21 de pacienți au prezentat debutul în primul an de viață. 127 de pacienți au prezentat formă impură, 60 dintre ei având hematurie și 110 hipertensiune arterială. Biopsia renală percutanată a fost efectuată în 92 de cazuri (44,66%), prezentând boala cu leziuni minime (MCNS) în 46,74% și glomeruloscleroza focal-segmentară (FSGS) în 35,87%. Testarea genetică a fost efectuată la 32 de pacienți. Insuficiența renală terminală au dezvoltat în 19,41%. Concluzii: Leziunile histopatologice cele mai frecvente sunt MCNS și FSGS. Conform datelor din literatura de specialitate incidența FSGS și a sindromului nefrotic cortico-rezistent a crescut în ultimii ani, aspect confirmat și în studiul nostru. Managementul SRNS rămâne o provocare în nefrologia pediatrică. Fiecare al patrulea copil cu sindrom nefrotic prezintă BRC.

*Cuvinte cheie: sindrom nefrotic, copil, glomeruloscleroză focal-segmentară*

## The particularities of the nephrotic syndrome in children

Introduction: Nephrotic syndrome (NS) is a clinically heterogeneous disease characterized by different histological variants and genetic determinants. NS generally has a favorable long-term prognosis, with excellent glucocorticoid responsiveness, but most suffer at least one relapse. Steroid resistance (SRNS) remains one of the most intractable causes of end-stage renal disease (ESRD) in the first two decades of life. Objectives of study: to study the clinico-histopathological profile and outcome of children with NS. Methods: We evaluated clinical features, laboratory data and histopathology of 206 children with nephrotic syndrome seen at the 2nd Pediatrics Clinic from Târgu-Mureș and 1st Pediatrics Clinic from Budapest. Results: From the 206 patients (male:female ratio 1.54, average age at diagnosis 5.05±4.33 years) with NS included in this retrospective study, 48.54% presented steroid-sensitive NS, 11.16% steroid-dependent NS and 40.29% SRNS, 12 patient had congenital and 9 infantile NS. 127 patients had impure nephrotic syndrome, 60 patients with haematuria and 110 patients with hypertension. Percutaneous renal biopsy was performed in 92 cases (44.66%), presenting minimal-change disease in 46.74% and FSGS in 33 patients (35.87%). Genetic testing was performed in 32 patients. ESRD developed in 40 patients (19.41%). Conclusions: The most dominant lesions are MCNS and FSGS. According to literature data the incidence of FSGS and steroid-resistant nephrotic syndrome has increased in the last years, confirmed in our study. ESRD develops in every fourth child with nephrotic syndrome. Prospective studies or at least standardized treatment for complicated cases is urgently needed.

*Keywords: nephrotic syndrome, child, focal-segmental glomerulosclerosis*

Dr. Gáll Zsuzsanna

540139 Marosvásárhely – Târgu Mureș

Gh. Marinescu utca 38.

E-mail: nzsuzsanna@yahoo.com

A nephrosis szindróma (NS) egy heterogén betegségecsoport, különböző szövettani és genetikai háttérrel, amelyek közös vonása a podocyta résmembrán károsodása, ami a vizelettel történő súlyos fehérjevesztéshez (>40mg/m<sup>2</sup>/óra), a hypoproteinaemiás oedemák megjelenéséhez és hyperlipaemiához vezet [5, 10].

A glomerularis elektropermeabilitás ezen rendelkezése gyermekkorban az esetek 90%-ban elsődleges (idiopátiás), amelynek a háttérben szövettanilag, az esetek túlnyomó többségében, az ún. minimális glomerularis elváltozás (minimal change nephrotic syndrome, MCNS) van és szteroidkezeléssel általában jól befolyásolható. Ritkán kapcsolódhat másodlagosan különböző szisztémás betegségekhez (lupus, Schönlein–Henoch-betegség részjelensége; gyógyszer okozta, fertőzőes vagy rosszindulatú betegségekhez társul). Harmadik formája a veleszületett NS, melyet leggyakrabban finn gyermekeknél észleltek és melynek mind a klinikuma, mind a patológiája alapvetően eltér az idiopátiás formától [5, 8].

A gyermekkori nephrosis szindrómában más szövettani megjelenési formák a fokális-szegmentális glomerulosclerosis (FSGS) és a membranoproliferatív glomerulonephritis (MPGN) [5, 8]. Ezek kezelési lehetősége gyakran korlátozott és jelenleg is olyan gyógyszerek adására kerül sor, amelyeknek számos, gyakran súlyos mellékhatása van.

## Anyag és módszer

Az általunk folytatott retrospektív tanulmány során összesen 206 nephrosis szindróma diagnózissal nyilvántartott gyermek kórlapját vizsgáltuk, elemeztük a klinikai, laboratóriumi adatokat és kórszövettani eredményeket. 107 beteget a marosvásárhelyi 2. számú Gyermekgyógyászati Klinikán és 99 beteget a Budapest-i Semmelweis Egyetem 1. számú Gyermekgyógyászati Klinikáján kezeltek és követték. Vesebiopsziás anyagokat tanulmányoztuk fény- és elektronmikroszkóppal, valamint immunfluoreszcenciával.

Az életkorok alapján a betegeket 3 csoportba osztottuk: 1 éves kor előtt (A csoport), 1 és 10 éves kor között (B csoport) és 10 éves kor után (C csoport) jelentkező NS.

Kizárási kritériumnak tekintettük a felnőttkorban jelentkező, valamint a másodlagos (gyógyszer okozta, fertőzőes-, szisztémás-, rosszindulatú betegségekhez társuló) nephrosis szindrómát.

Az **1. táblázatban** összefoglaltuk a nephrosis szindróma típusainak a meghatározásait.

## Statisztika

### 1.táblázat. A fogalmak meghatározásai [8].

Nephrosis szindróma (NS):	ödéma, proteinuria > 3,5 g/nap, szérum albumin <2,5g/dl és hiperlipidémia.
Terápiára reagáló NS (SSNS):	A kezelés kezdeti időszakában >3 napon keresztül fehérjementes a vizelet.
Gyakori relapszus:	A kezdeti terápiás válasz elérését követő 6 hónapon belül legalább 3 relapszus, vagy bármely 12 hónapos időszakon belül 4 relapszus.
Szteroiddependens NS (SDNS):	A proteinuria kiújulása másnapoként alkalmazott szteroidadás mellett vagy a kezelés abbahagyását követő 2 héten belül.
Szteroidrezisztencia (SRNS):	A beteg nem reagál a kezdeti prednizon kezelésre vagy a relapszus miatt 4 héten át naponként adott prednizonra.

Az adatok statisztikai feldolgozása Student-, Mann-Whitney-, Fisher- és/vagy Chi<sup>2</sup>-teszttel történt. Az adatok közötti különbséget szignifikánsnak értékeltük, ha a P-érték<0,05.

## Eredmények

A tanulmányunkba beválasztott 206 nephrosis szindrómában szenvedő páciens között 81 lány- és 125 fiú-beteg volt, a fiú:leány arány 1,54 volt. A betegek átlagéletkora a diagnózis felállításakor 5,05±4,33 év volt. A betegek 45,15%-a (93 beteg) városi, illetve 54,85%-a (113 beteg) vidéki származású volt.

A terápiára adott válasz szerint a betegek 48,54%-a (100 beteg) szteroid-érzékeny, 11,16%-a (23 eset) szteroiddependens és 40,29%-a (83 beteg) kortikoterápiára rezisztens NS-ban szenvedett. A 21 páciensnél egy éves kor előtt jelentkezett a betegség klinikai képe, ebből 12 betegnél congenitalis (első 3 hónapban), illetve 9 csecsemőkori (3-12 hónapos kor között jelentkező) NS-ja volt. A betegség gyakrabban fordul elő az 1-5 éves korcsoportban (55,34%). A betegek adatait a **2. táblázatban** foglaltuk össze.

127 betegnél jelentkeztek a „nem tiszta” nephrosis szindrómára jellemző tünetek: 110 betegnél magas vérnyomás, 103 betegnél hyperazotaemia és 56 betegnél jelentkezett mikroszkópos-, valamint 4 esetben makroszkópos haematuria.

Tanulmányozva az új esetek számát évekre leosztva, az utolsó 6 évben megfigyelhető egy jelentős emelkedés a nephrosissal diagnosztizált betegek számában (**1. ábra**). Az esetek 49,51%-ában (102 esetben) a betegség 2008 után jelentkezett. A nephrosis típusát tanulmányozva, megfigyelhető mind a szteroid-érzékeny, mind a kortikoszteroid-érzékeny NS gyakoriságának szignifikáns emelkedése.

Perkután vesebiopsziát 92 esetben (44,66%) végeztek.

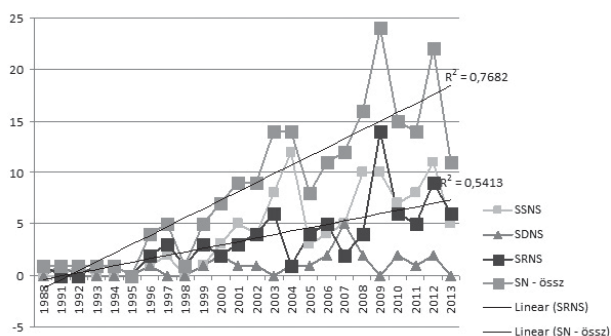
glomerulonephritis 2 esetben jelentkezett.

Genetikai vizsgálatokat 32 szteroid-rezisztens NS-ban szenvedő betegnél végeztünk, mely során 27 esetben sikerült azonosítani a betegségért felelős gén mutációt.

A követési idő 1–25 év, átlag 7,19 év volt (**3. táblázat**). Végstádiumú veseelégtelenség 40 betegnél (19,41%) jelentkezett, melyből 12 beteg (30%) hemodialízisre, 16 beteg (40%) peritoneális dialízisre került és 12 beteg esett

**2. táblázat.** A betegek kezdeti demográfiai jellemzői és laboratóriumi paraméterei. (\* $p < 0,0001$ , \*\* $p < 0,05$ )

Jellemzők	Csoport	Össz (n:206)	A (n:21)	B (n:153)	C (n:32)
Átlagéletkor (év $\pm$ SD)*		5,05 $\pm$ 4,33	0,34 $\pm$ 0,26	3,91 $\pm$ 2,15	13,55 $\pm$ 2,49
Nemek megoszlása (Fiú:Lány)**		1,54 (125:81)	2 (14:7)	1,67 (93:60)	1,28 (18:14)
SSNS:SDNS:SRNS*		100:23:83	0:0:21	82:23:48	18:0:14
Proteinemia (g/l)**		44,72	41,25	44,25	49,22
Szerum albumin (g/l)		22,56	22,27	22,41	24,16
Proteinuria (mg/m <sup>2</sup> /h)*		371,883	1422,37	497,49	214,58
Szerum koleszterol (mmol/l)		9,88	8,61	10,06	9,66
Szerum triglicerid (mmol/l)		3,54	4,64	3,54	3,03
Szerum kreatinine (mmol/l)*		83,49	163,86	74,89	76,06
Kreatinine clearance (ml/min/1,73m <sup>2</sup> )*		97,56	24,91	92,96	79,87
Magasvérnyomás(N:preHT:HTstI:HTstII)		96:17:53:40	1:2:5:13	85:13:35:20	10:2:13:7
Haematuria		60	15	34	9
Szövettan*(MCNS:FSGS:MPGN:MGN:Finn)		43:33:4:2:10	5:4:0:0:10	36:24:2:0:0	2:5:2:1:0



**1. ábra.** A nephrosis szindróma típus és év szerinti eloszlása

NS – nephrosis szindróma, SSNS – szteroid-érzékeny nephrosis szindróma, SDNS – szteroid-dependens nephrosis szindróma, SRNS – szteroid-rezisztens nephrosis szindróma.

A szövettani vizsgálat 46,74%-ban „minimal change” betegséget, 33 betegnél (35,87%) FSGS-t igazolt. A mesangioproliferatív glomerulonephritis (MPGN) szövettani képe 4 esetben, valamint membranósus

át vese-transzplantáción. 18 beteget (8,73%) vesztettünk el a betegség, illetve ennek szövödményei miatt.

**3. táblázat.** A betegség lefolyása a különböző korcsoportokban. (\* $p < 0,0001$ , \*\* $p < 0,05$ )

	Össz (n:206)	A (n:21)	B (n:153)	C (n:32)
Követési idő (év)	7,19	6,29	7,27	6,65
Evolúció				
➤ teljes remisszió (%)*	130 (63,11)	2 (9,5)	119 (73,21)	9 (28,12)
➤ gyakori visszaesés (%)	28 (13,59)	0	27 (17,64)	1 (3,12)
➤ végstádiumú vesebetegség (%)*	40 (19,41)	19 (90,47)	16 (10,45)	5 (15,62)
➤ ehalálozás (%)*	18 (8,73)	15 (71,42)	3 (1,96)	0

## Megbeszélés

Az ISKDC (International Study of Kidney Diseases in Childhood) jelentése szerint, a NS incidenciája 2-3 új eset/100000 gyermek/évente és az összes gyermekkori nephrosis szindróma hátterében 84,5%-ban MCNS, 9,5%-ban fokális szegmentális glomerulosclerosis (FSGS), 2,5%-ban mesangiális proliferáció és 3,5%-ban membranós glomerulonephritis van [10]. Azonban az utóbbi időben egyre több cikk jelent meg, amelyek növekedési tendenciát mutattak a NS előfordulásában, valamint jelentős változást a szövettani eredményekben [1, 2, 5, 7], melyet alátámaszt a saját tanulmányunk is. Az esetek felénél a betegség 2007 után jelentkezett.

A beteganyagunkban a korcsoportok és nemek közti megoszlás szerint statisztikailag is szignifikáns különbség van: a betegség egy éves kor alatt gyakoribb a fiúknál, míg pubertás korban kiegyenlítődik a nemek közti különbség. Ezen adatok egyeznek a szakirodalomban publikált adatokkal [5, 8, 10, 14].

A SSNS-ban szenvedő gyermekek többségénél (az irodalom szerint körülbelül 60%-ánál) bekövetkezik a relapszus, néhány esetben gyakran [10, 14]. A beteganyagunkban csak 11,74%-ban nem volt relapszus az átlagos 7,19 év utánkötés során. A gyakori visszaesés 13,59%-ban jelentkezett, akiknél javasolt az immunoszuppresszív terápia (cyclophosphamid vagy cyclosporin), amely csökkenti a relapszusok incidenciáját.

A vesebiopszia minden olyan esetben indokolt, amikor a klinikai kép nem MCNS-nak felel meg, tehát nem típusos életkorban jelentkezik (egy éves kor alatt vagy 10 éves kor felett); szteroidra rezisztens; „impur“ formában: haematuria, magas vérnyomás vagy azotaemia társul hozzá; alacsony a C3 - komplement szint, illetve perzisztáló veseelégtelenség van jelen [8, 14, 15].

A veleszületett NS egy nagyon heterogén betegség csoport az etiológia, patogenézis és a szövettani lelet szempontjából. A leggyakoribb formája a Finn-típusú NS, mely autosomális recesszív módon öröklődik, nagyon magas mortalitással és jelenleg egyetlen kezelési módszere a nephrectomia, vesepótló kezelés és transzplantáció [11]. A mi beteganyagunkban gyakoribb (10,19%) volt az első életévben jelentkező NS, mint az irodalomban közölt 1-5%, valamint nagyon magas volt az elhalálozás ebben a korcsoportban (71,42%).

Gyermekeknél a betegség leggyakoribb szövettani formája az MCNS, a glomerulusok fénymikroszkóppal épek,

az immunfluoreszcencia immunkomplexet nem igazol és elektronmikroszkópos felvételen észlelhető az epithelialis sejtek lábnnyúlványainak fúziója [10, 14]. A tanulmányunkban a MCNS előfordulása 46,74% volt a szövettani vizsgálatok során, valamint 20,87% az összes nephrosisban szenvedő betegnél, ami megfelel az irodalmi adatoknak (85%), feltételezve, hogy a 114 beteg esetében, akiknél nem végeztek vese biopsziát, nagy valószínűséggel ez a szövettani forma állt a betegség hátterében.

Az irodalmi adatok szerint az összes nephrosis-szindrómás eset 10-15%-áért az FSGS a felelős, amelyben kezdetben néhány, a velőállományhoz közelebb levő glomerulus-szegmensben hegszövet alakul ki, ami végül globális intenzív glomerulosclerosis-hoz, az interstitium kiszélesedéséhez és tubuláris atrophia-hoz vezet [3, 10, 14]. A mi tanulmányunkban enyhén emelkedettebb volt az FSGS előfordulási aránya: 16,02% az összes nephrosis szindrómás esetben, valamint 35,87% a megbiopsziázott betegeknek.

A SRNS és az FSGS esetében számos genetikai formát írtak le, melyek a podocyta szintjén levő fehérjéket kódoló gének mutációjának eredménye, mely szteroid kezelésre nem reagál [4, 6, 8, 13, 14].

A végállapotú vesebetegség nagyon gyakran jelentkezett a betegeink körében, 19,41%-ban alakult ki. A művesekezelés és a veseátültetés javította a hosszú távú prognózist ezeknél a betegeknek (még a congenitális NS-ben szenvedő csecsemőknél is) [8].

A szteroid rezisztens NS diagnosztikájában és terápiájában jelentős szemléletváltás történt az elmúlt években [4, 13, 14]. Megtudtuk, hogy a focalis segmentális glomerulosclerosis esetek 2/3-ában ma még pontosan nem feltárt immunmechanizmus következtében alakul ki a betegség, azonban a betegek mintegy harmadában a betegség hátterében örökletes tényező (podocyta-fehérje mutáció) áll. A genetikai esetekben az immunoszuppresszív kezelés felesleges és így káros is. A mutációval rendelkező betegeknek vesetranszplantáció után sokkal kisebb az FSGS kiújulásának veszélye, mint a korábban megfigyelt 50-60%. Szteroid rezisztens NS kezelése és követése: vese biopszia, genetikai vizsgálat, az agresszív terápia mellőzése, proteinuria csökkentése ACE gátló illetve angiotenzin receptor blokkoló terápia önmagában vagy a kettőt kombinálva, Cyclosporin A kezeléssel [9, 12, 14].

## Következtetések

Szakirodalmi adatok szerint a gyermekkori nephrosis szindróma, az FSGS és a szteroid-rezisztens nephrosis szindróma előfordulása növekedő tendenciát mutat az utolsó évtizedben, melyet alátámaszt a tanulmányunk is. A leggyakoribb szövettani elváltozás a MCNS mellett a focalis segmentalis glomerulosclerosis volt. Az első életévben jelentkezett nephrosisos betegeknél magas a mortalitás. A genetikai esetekben az immunosuppresszív kezelés felesleges és így káros is. Minden negyedik nephrosis szindrómában szenvedő gyermeknél vég-stádiumú veseelégtelenség alakul ki, ezért sürgősen szükség van prospektív tanulmányokra és terápiás protokollokra.

*Köszönetnyilvánítás:* A jelen munka az Erdélyi Múzeum-Egyesület, Orvos- és Gyógyszerésztudományi Szakosztály Kutatási pályázatának támogatásával jött létre. Köszönjük dr. Szabó Attila, dr. Reusz György, dr. Tory Kálmán és dr. Duicu Carmen segítségét.

## Irodalom

1. Banaszak B., Banaszak P. - The increasing incidence of initial steroid resistance in childhood nephrotic syndrome, *Pediatr Nephrol.*, 2012, 27(6):927-932.
2. Borges F.F., Shiraichi L., da Silva M.P. et al. - Is focal segmental glomerulosclerosis increasing in patients with nephrotic syndrome?, *Pediatr Nephrol.*, 2007, 22(9):1309-1313.
3. Boyer O., Moulder J.K., Somers M.J. - Focal and segmental glomerulosclerosis in children: a longitudinal assessment, *Pediatr Nephrol.*, 2007; 22(8):1159-1166.
4. Caridi G., Trivelli A., Sanna-Cherchi S. et al. - Familial forms of nephrotic syndrome, *Pediatr Nephrol.*, 2010, 25(2):241-252.
5. Eddy A.A., Symons J.M. - Nephrotic syndrome in childhood, *Lancet*, 2003, 362(9384 ):629-639.
6. Ehrich J.H., Geerlings C., Zivicnjak M. et al. - Steroidresistant idiopathic childhood nephrosis: overdiagnosed and undertreated, *Nephrol Dial Transplant*, 2007, 22(8):2183-2193.
7. Filler G., Young E., Geier P. et al. - Is there really an increase in nonminimal change nephrotic syndrome in children? (Review), *Am J Kidney Dis*, 2003, 42(6):1107-1113.
8. Gordillo R., Spitzer A. - Nephrosis-szindróma, *Gyermekgyógyászati Továbbképző Szemle*, 2009, 2:58-68.
9. Hoyer P.F., Vester U., Becker J.U. - Steroid-Resistant Nephrotic Syndrome. In Denis F., Schaefer G.F. - *Comprehensive Pediatric Nephrology*, Mosby, Inc., an affiliate of Elsevier Inc., Philadelphia, 2008.
10. International Study of Kidney Disease in Children (ISKDC) - Nephrotic syndrome in children: prediction of histopathology from clinical and laboratory characteristics at time of diagnosis. A report of the International Study of Kidney Disease in Children., *Kidney Int.*, 1978, 13(2):159-165.
11. Jalanko H., Holmberg C. - Congenital nephrotic syndrome, in Avner E.D. et al. - *Pediatric Nephrology*, Springer, Berlin, 2009, 601-620.
12. Lombel R.M., Hodson E.M., Gipson D.S. - Treatment of steroid-resistant nephrotic syndrome in children: new guidelines from KDIGO, *Pediatr Nephrol*, 2013, 28:409-414.
13. Santin S., Bullich G., Tazon-Vega B. et al. - Clinical utility of genetic testing in children and adults with steroid-resistant nephrotic syndrome, *Clin J Am Soc Nephrol*, 2011, 6(5):1139-1148.
14. Szabó J.A., Kelen K., Reusz Gy. - Nephrosis szindróma gyermekkorban, *Gyermekgyógyászat*, 2013, 64(2): 65-68.
15. Waldherr R., Zurowska A. - Kidney biopsy. In: Cochat P. (szerk): *ESPN Handbook*, European Society for Paediatric Nephrology kiadó, Hannover, 2002, 105-109.