

Leczenie dzieci ze steroidoopornym zespołem nerczycowym - doświadczenia jednego ośrodka na podstawie wieloletniej obserwacji

Leczenie pacjentów ze steroidoopornym zespołem nerczycowym (SOZN) jest przedmiotem wielu kontrowersji. Najczęściej stosowanymi schematami leczenia są duże dawki dożylnych steroidów, inhibitory kalcyneuryny oraz mykofenolan mofetylu (MMF) w różnych zestawieniach tych leków. W niniejszej pracy przedstawiono analizę przebiegu leczenia 28 pacjentów ze SOZN leczonych w Klinice Nefrologii CMUJ w Krakowie w latach 1994-2011, zakwalifikowanych do międzynarodowego rejestru PodoNet. Średni okres obserwacji wynosił $8,6 \pm 4,9$ lat. Histopatologicznie 46,3% stanowili pacjenci z MCNS (minimal change nephrotic syndrome), 21,4% z DMP (diffuse mesangial proliferation) i 32,3% z FSGS (focal segmental glomerulosclerosis). Trwałą remisję lub poprawę uzyskało 19 pacjentów (67,9%). Największy odsetek remisji uzyskali pacjenci z DMP (83,3%), następnie z MCNS (69,2%), najmniejszy z FSGS (55,6%). Lekiem immunosupresyjnym stosowanym u wszystkich pacjentów była cyklosporyna A (CsA); pulsy metyloprednisolonu (Mtp) stosowano u 20 pacjentów (71,4%); wspólne leczenie CsA i Mtp stosowano u 64,3% a CsA i MMF u 50% pacjentów. W pojedynczych przypadkach stosowano inne schematy leczenia obejmujące leki alkilujące najczęściej w połączeniu z Mtp. Stosowanie CsA jako leku I rzutu doprowadziło do przejściowej lub trwałej remisji albo poprawy u 46,2% pacjentów, podobnie jak łączne zastosowanie CsA i Mtp (45,4%). Dołączenie MMF do CsA doprowadziło do remisji u 45,5% opornych do tej pory pacjentów. 25% pacjentów nie uzyskało poprawy w całym okresie obserwacji pomimo stosowania różnych schematów leczenia. U 14,3% (4) pacjentów obserwowano pogorszenie czynności nerek, u połowy (2) - wymagającej leczenia nerkozastępczego. 3 pacjentów (10,7%), w chwili zakończenia obserwacji pozostawało w remisji bez leczenia. 60,7% pacjentów było leczonych CsA powyżej 5 lat, bez klinicznie istotnych skutków ubocznych stosowanego leczenia. Steroidooporny zespół nerczycowy jest zespołem heterogennym, u podłoża którego leżą zarówno czynniki genetyczne jak i nie genetyczne. Jest ponadto chorobą rzadką, dlatego też wiedza na temat przyczyn i efektywności leczenia jest ograniczona. W celu ustalenia możliwego podłoża genetycznego, skutecznego oraz bezpiecznych schematów leczenia konieczne są wielośrodkowe badania, obejmujące możliwie największą grupę pacjentów. (NEFROL. DIAL. POL. 2012, 16, 89-97)

Treatment of steroid-resistant nephrotic syndrome in children - a single center long term follow-up experience

Treatment of the patients with steroid-resistant nephrotic syndrome (SRNS) remains much controversial. The most commonly used protocols include the high-dose intravenous corticosteroids, calcineurin inhibitors and mycophenolan mophetil in different combinations of these drugs. This paper presents treatment summary of 28 patients with SRNS scheduled for and international PodoNet registry at Department of Pediatric Nephrology, University Children's Hospital of Cracow - in the years 1994-2011. The mean observation period was $8,6 \pm 4,9$ years. Histopathologically there were 46,3% of patients with minimal change nephrotic syndrome (MCNS), 21,4% with diffuse mesangial proliferation (DMP) and 32,3% with focal segmental glomerulosclerosis (FSGS). Total remission or improvement was achieved in 19 patients (67,9%). The highest rate of remission was achieved in patients with DMP (83,3%), then next with MCNS (69,2%) and the lowest with FSGS (55,6%), respectively. All patients were treated with Cyclosporine (CsA). High-dose methylprednisolon (Mtp) was used in 20 patients (71,4%); CsA and Mtp together were used in 64,3%, CsA and mycophenolate mophetil (MMF) in 50% patients. In several cases other protocols of treatment such as alkylating agents, the most often including Mtp, were employed. Treatment with CsA as a first choice medication led either to remission or partial

Iwona OGAREK

Dorota DROŹDŹ

Ewa WIERZCHOWSKA-SŁOWIACZEK

Joanna KWINTA-RYBICKA

Katarzyna WILKOSZ

Anna MOCZULSKA

Katarzyna ZACHWIEJA

Zofia STEC

Monika MIKLASZEWSKA

Tomasz DROŹDŹ

Jacek A. PIETRZYK

Klinika Nefrologii Dziecięcej i Stacja Dializ Uniwersytecki Szpital Dziecięcy w Krakowie
Kierownik Kliniki i Stacji Dializ USD:
Prof. dr hab. med. Jacek A. Pietrzyk.

Słowa kluczowe:

- steroidooporny zespół nerczycowy
- dzieci
- leczenie warianty terapeutyczne

Key words:

- steroid-resistant nephrotic syndrome
- children
- treatment
- therapeutical options

Adres do korespondencji:

Dr med. Iwona Ogarek
Uniwersytecki Szpital Dziecięcy
30-663 Kraków, ul. Wielicka 265
iwonaogarek@wp.pl

response in 46,2% of patients same like as CsA and Mtp in 45,4%. MMF combined with CsA caused remission in 45,5% in resistant patients until now. No response was achieved in 25% patients within all given period of observation in spite of treatment modality used. 14,3% (4) patients developed renal failure, half of them stepped into end-stage renal failure and required dialysis therapy. At the end of observation 3 patients (10,7%) remained still in clinical remission with no treatment. 60,7% of patients were treated with CsA more than 5 years without significant side effects. SRNS is considered as heterogenous syndrome with genetical and non-genetical background. It is also a rare disease and therefore knowledge about the causes and treatment effectiveness is limited. In order to determine the possible genetical bias, to establish efficacy and safety of particular treatment regimens - multicentre study involving the largest possible group of patients is required. (NEPHROL. DIAL. POL. 2012, 16, 89-97)

Wprowadzenie

Zespół nerczycowy (ZN) jest jedną z najczęstszych manifestacji chorób kłębuszków nerkowych w wieku dziecięcym. ZN jest zespołem objawów klinicznych i biochemicznych spowodowanych białkomoczem przekraczającym zdolności kompensacyjne ustroju. Charakteryzuje się obecnością zdefiniowanego białkomoczu, hipoalbuminemi, hiperlipidemii oraz obrzękami.

Jest zespołem heterogennym, u podłoża którego leżą zarówno czynniki genetyczne jak i nie genetyczne. W większości biopłatów nerek dzieci (80%) z ZN stwierdza się zmiany minimalne (*minimal change nephrotic syndrome* MCNS). U podłoża pozostałych wyróżnia się ogniskowe, segmentalne skłiwienie kłębuszków nerkowych (*focal and segmental glomerulosclerosis* FSGS), zmiany o charakterze rozplemu mezangialnego (*diffuse mesangial proliferation* DMP) oraz inne pierwotne lub wtórne kłębuszkowe zapalenia nerek.

Leczenie zespołu nerczycowego pozostaje nadal wyzwaniem dla pediatrów i nefrologów dziecięcych. Stosowane współczesne schematy lecznicze pozwalają uzyskać remisję u ponad 80% dzieci z pierwszym rzutem zespołu nerczycowego. U pozostałych chorych brak reakcji po 4 tygodniach leczenia upoważnia do stwierdzenia steroidooporności (SOZN)

Leczenie idealne prowadzi do całkowitej remisji, jakkolwiek pacjenci z częściową remisją mają lepszą prognozę niż pacjenci nieodpowiadający na leczenie (1), u których ryzyko rozwoju schyłkowej niewydolności nerek jest wysokie.

Odszetek pacjentów steroidoopornych w populacji dzieci z ZN waha się między 7 a 18%. Grupa ta stanowi przedmiot największej troski ze względu na trudności w uzyskaniu remisji choroby oraz progresję do przewlekłej niewydolności nerek (PNN), której SOZN jest częstą przyczyną. W 10-letniej obserwacji schyłkowa niewydolność nerek (SNN) rozwija się u 30-40% dzieci ze SOZN (5, 31).

W ostatnich latach opisano wiele anomalii genowych odpowiedzialnych za wystąpienie objawów zespołu nerczycowego nie reagującego na standardową steroidoterapię. Geny te kodują białka biorące udział w rozwoju oraz białka strukturalne kłębuszkowych komórek nabłonkowych - podocytów łącznie z ich wypustkami i błoną szczelinową. Uwarunkowane genetycznie zespoły nerczycowe histopatologicznie mogą prezentować zmiany o charakterze zmian mi-

nimalnych, proliferacji mezangialnej, ogniskowego segmentalnego skłiwienia lub rozlanego stwardnienia mezangium i dziedziczyć się w sposób autosomalny recesywny, autosomalny dominujący lub obu tych postaciach. Mogą ujawniać się bezpośrednio po urodzeniu lub w pierwszych 3 miesiącach życia jako wrodzony zespół nerczycowy. ZN ujawniający się między 3 a 12 miesiącem życia klasyfikuje się jako postać niemowlęca i w tych przypadkach najczęściej przyczyną jest defekt monogenowy (2/3 pacjentów ze steroidoopornym zespołem nerczycowym z manifestacją w pierwszym roku życia ma mutację genową) (19). U dzieci starszych i dorosłych patogenezą ZN jest najczęściej wieloczynnikowa (infekcyjna lub immunologiczna) ale nie można wykluczyć również defektu genetycznego z późnym początkiem. Genetycznie uwarunkowane formy ZN mogą występować samodzielnie lub w połączeniu z manifestacją pozanerkową w postaci zespołu objawów. U pacjentów steroidoopornych powinno się dążyć do wykonania badań genetycznych potwierdzających bądź wykluczających wrodzone tło choroby, w istotny sposób zmieniające odpowiedź na stosowane leczenie (21).

Pierwszym powszechnie stosowanym schematem leczenia w SOZN jest intensyfikacja terapii steroidami poprzez stosowanie wysokich dawek dożylnych w postaci pulsów metyloprednisolonu (Mtp) w tzw. schemacie Mendozoy (43). Nie należy zapominać, że schemat ten oprócz steroidów dożylnych uwzględnia stosowanie zmniejszających się dawek prednisonu (co drugi dzień) oraz leków alkilujących i jest nazywany w literaturze protokołem trójlekowym. Kolejnymi, powszechnie stosowanymi przez nefrologów dziecięcych w leczeniu SOZN lekami są inhibitory kalcyneuryny, zwłaszcza cyklosporyna A (CsA), uważana obecnie za lek pierwszego wyboru w SOZN u dzieci (6, 20, 33). Często stosowanymi schematami leczenia o wyższej efektywności niż monoterapia CsA są połączenia CsA i prednisonu lub CsA i Mtp w różnych kombinacjach tych leków. Cyklofosfamid oraz inne leki alkilujące (chlorambucil) są kolejną alternatywą leczenia SOZN. Ze względu na gorsze efekty niż leczenie CsA - a także ze względu na cytotoksyczność - przez większość nefrologów dziecięcych nie są traktowane jako leki pierwszego wyboru w leczeniu SOZN. W ostatnich latach w piśmiennictwie pojawia się coraz więcej doniesień potwierdzających przydatność mykofenolanu mofetylu (MMF) w leczeniu kłębuszko-

wych zapaleń nerek manifestujących się również SOZN (2, 8, 29).

Szeroko stosowane w leczeniu obniżającym białkomocz w SOZN (używane przez 97% lekarzy w USA) są również inhibitory konwertazy angiotensyny (angiotensin-converting enzyme inhibitor ACEI) oraz blokery receptora angiotensyny II (angiotensin receptor blockers ARBs) (27). Brak jednak obecnie badań ukazujących wpływ tego leczenia na długoterminową prognozę w SOZN (21).

Cel pracy

Celem pracy było przeanalizowanie przebiegu choroby oraz leczenia pacjentów ze SOZN pozostających w opiece Kliniki Nefrologii Dziecięcej Uniwersyteckiego Szpitala Dziecięcego (USD) w Krakowie. Definicja i kryteria rozpoznania SOZN a także osiągnięcie remisji i pojawienie się nawrotu ZN były definiowane zgodnie z kryteriami International Study of Kidney Disease in Children (ISKDC) (24).

Materiał i metody

Definicje

Zespół nerczycowy był zdefiniowany wg powszechnie występujących kryteriów obejmujących białkomocz $> 40 \text{ mg/m}^2/\text{h}$ lub $> 50 \text{ mg/kg m.c}/\text{dobę}$, hipoalbuminemię ($< 25 \text{ g/l}$) oraz obrzęki (24). Steroidooporność była definiowana jako brak reakcji na leczenie pełną dawką prednisonu przez 4 tygodnie. Pod pojęciem remisji mieścił się białkomocz poniżej śladowego (0 lub ślad w teście paskowym) z całkowitą ustąpieniem objawów klinicznych i wzrostem osocznego stężenia albuminy powyżej 35 g/l (24). Za poprawę uznawano utrzymywanie się białkomoczu w granicach $0,2-1,5 \text{ g/l}$ stwarzające ze wzrostem osocznego stężenia albuminy powyżej 25 g/l i poprawą objawów klinicznych; za brak poprawy uznawano obecność białkomoczu $> 1,5 \text{ g/l}$, z utrzymującymi się obrzękami i/lub parametrami biochemicznymi pełnoobjawowego zespołu nerczycowego. Uzyskane dane przedstawione zostały przy pomocy średniej arytmetycznej z obliczeniem odchylenia standardowego.

Pacjenci

Badaniem objęto 28 pacjentów: 16 dziewczynek (57,1%) i 12 chłopców (42,9%) leczonych w Klinice Nefrologii Dziecięcej USD w Krakowie w latach 1994-2011 z rozpoznaniem steroidoopornego zespołu nerczycowego pozostających w opiece Kliniki w okresie kwalifikowania pacjentów do rejestru Podonet (marzec - maj 2010) oraz w okresie późniejszym. Pacjenci z chorobami układowy-

Tabela I

Wybór terapii immunosupresyjnej u dzieci z SOZN.

Choice of immunosuppressive treatment in children suffering to SRNS.

wybór	CsA	CsA + Mtp	Mtp	CsA + Mtp + MMF	CsA + MMF	MMF	Cyph i.v. + Mtp	Mtp + MMF	Cyph i.v. + Mtp + MMF	Leukeran	Razem
I	13	11	3	0	0	0	1	0	0	0	28
II	3	6	1	3	7	0	0	2	0	1	22
III	0	1	0	1	5	2	2	0	2	0	13
IV	0	0	0	0	1	3	0	0	1	0	5
V	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	1
Razem	16	18	4	4	13	6	3	2	3	1	-
R lub P	12	13	4	3	10	5	3	1	2	1	-

Cyph - cyklofosfamid. R - remisja; P - poprawa

Tabela II

Leczenie immunosupresyjne II wyboru u pacjentów leczonych CsA jako lekiem I wyboru.

Second choice immunosuppressive treatment in patients treated with use of CsA as a first choice drug.

	CsA + Mtp	CsA + MMF	Mtp	brak	Razem
II wybór	5	2	1	5	13

Tabela III

Leczenie immunosupresyjne II rzutu u pacjentów leczonych CsA + Mtp jako schematem I rzutu.

Second choice immunosuppressive treatment in patients treated with CsA + Mtp as a first choice drugs.

	CsA + Mtp + MMF	CsA + MMF	CsA	MMF + Mt	Razem
II wybór	3	5	1	2	11

Tabela IV

Zależność między wiekiem rozpoznania ZN a wynikiem leczenia w odniesieniu do wstępnego rozpoznania histopatologicznego.

Relationship between age at the time of diagnosis of NS in children and effects of treatment in respect to histopathological diagnosis.

mi, z wtórnymi glomerulopatiami oraz wywiadem przewlekłego odmiedniczkowego zapalenia nerek byli z badania wykluczeni.

Średni wiek w I rzucie choroby wynosił $4 \pm 3,2$ lat i mieścił się w przedziale od 6 miesięcy do 12 lat. Rozkład pacjentów w poszczególnych przedziałach wiekowych początku choroby przedstawiał się następująco: < 2 lat - 13 pacjentów (46,4%); $\geq 2 < 5$ lat - 8 pacjentów (28,6%); $\geq 5 < 10$ lat - 5 pacjentów (17,9%); ≥ 10 lat - 2 pacjentów (7,1%).

Okres obserwacji wynosił od 6 miesięcy do 17 i pół lat (średnio $8,6 \pm 4,9$ lat). 12 pacjentów (42,9 %) pozostawało w obserwacji ponad 10 lat, 9 pacjentów (32,1%) było obserwowanych od 5 do 10 lat, 3 pacjentów (10,7%) mieściło się w przedziale obserwacji od 2 do 5 lat a tylko 4 (14,3%) pacjentów miało historię choroby krótszą niż 2 lata.

Wszyscy pacjenci spełniali kryteria rozpoznania SOZN. Średnie osoczowe stężenie białka całkowitego oraz albuminy w chwili włączenia leczenia immunosupresyjnego wynosiło odpowiednio $45,6 \pm 10,3$ i $21,0 \pm 7,4$ g/l.

Zmiany histopatologiczne obserwowane w grupie badanych pacjentów w pierwszej wykonanej biopsji nerki przedstawiały się następująco: 13/28 pacjentów prezentowało zmiany o typie MCNS, 6/28 o typie DMP, 9/28 o typie FSGS.

Nadciśnienie tętnicze w początkowym okresie choroby obserwowano u 11 pacjentów (39,3%). Stały krwinkomocz występował u 5 (17,9%), zmienny u 4 pacjentów (14,3%) (3 dziewczynek, 6 chłopców).

Schematy leczenia

U większości pacjentów z rozpoznaną steroïdoopornością po wykonaniu biopsji nerki włączano jako lek immunosupresyjny pierwszego rzutu Mtp w pulsach wg schematu Mendozy lub CsA w dawce 5-6 mg/kg m.c/dobę pod kontrolą stężenia

wiek rozpoznania (lata)	Remisja lub poprawa				MCNS	DMP	FSGS	Razem
	MCNS	DMP	FSGS	Razem				
< 2	5	4		11 (84,6%)	2	0	0	2
$\geq 2 < 5$	3	0	2	5 (62,5%)	1	1	1	3
$\geq 5 < 10$	1	1	0	2 (40%)	0	0	3	3
≥ 10	0	0	1	1 (50%)	1	0	0	1
Razem	9	5	5	19 (67,9%)	4	1	4	9

Tabela V

Podstawowe parametry kliniczno-biochemiczne 28 dzieci z SOZN w badanej grupie w momencie zakończenia obserwacji.

Clinical and biochemical data of 28 children with SRNS in the studied group by fall of observation period. (systolic and diastolic BP, serum uric acid, total protein, serum albumin, magnesium, urea, creatinine and cystatin C, respectively).

RR skurczowe [mmHg]	117,4 ± 16
RR rozkurczowe [mmHg]	71,6 ± 12,8
Kwas moczowy (cała grupa) [$\mu\text{mol/l}$]	330,6 ± 99,5
Kwas moczowy (pacjenci leczeni CsA) [$\mu\text{mol/l}$]	352 ± 114,9
Kwas moczowy (pacjenci bez leczenia CsA) [$\mu\text{mol/l}$]	291,2 ± 63,4
Białko całkowite [g/l]	57,4 ± 12,9
Albumina [g/l]	32,4 ± 10,8
Mg [mmol/l]	0,7 ± 0,08
Mocznik [mmol/l]	5,5 ± 1,9
Kreatynina [$\mu\text{mol/l}$]	49,7 ± 16,2
Cystatyna C [mg/l]	0,71 ± 0,21

leku (przy pożądanym stężeniu od 80-150 ng/ml), z równocześnie podawanym prednisonem w początkowej dawce 2 mg/kg m.c na dobę (nie przekraczając dawki 80 mg/dobę), stopniowo redukowanym o 5 mg co 2 tygodnie.

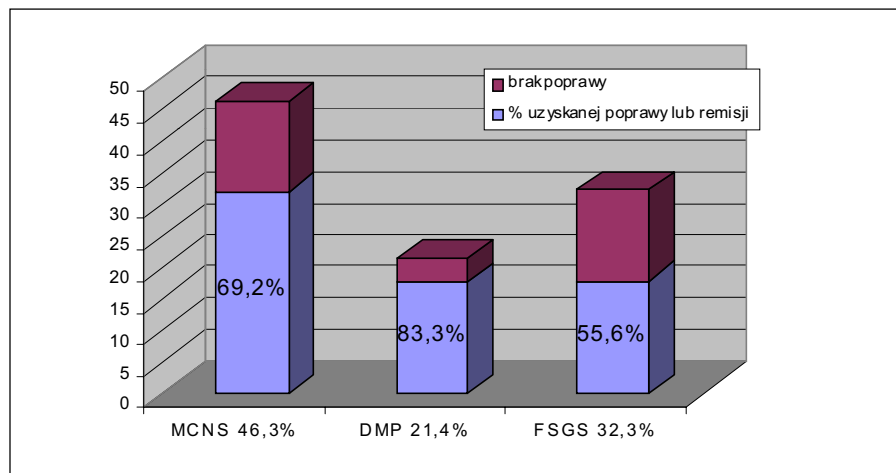
U pacjentów, u których uzyskano remisję ZN po około rocznym leczeniu pełną dawką CsA, dawkę tego leku stopniowo redukowano. U większości pacjentów obserwowano nawroty choroby zmuszające do ponownego zwiększenia dawki CsA lub

Tabela VI

Parametry rozwojowe badanej grupy w momencie zakończenia obserwacji (siatki centylowe do oceny rozwoju somatycznego (Palczewska I., Niedźwiecka Z.: Wskaźniki rozwoju somatycznego dzieci i młodzieży warszawskiej. *Medycyna Wieku Rozwojowego* 2001; 5, supl 1, 2).

Developmental parameters (body weight and height percentiles) at the end of observation time according to developmental evaluation published by I. Palczewska and Z. Niedźwiecka, 2001).

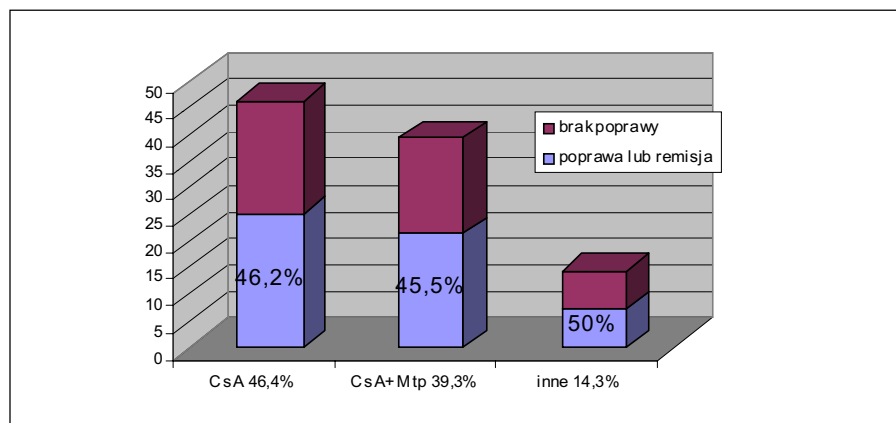
	<3 percentyla	3-10	10-25	25 - 50	50-75	>75 percentyla
masa ciała (BW)	4	6	4	6	3	3
Wzrost (H)	11	2	7	5	1	0



Rycina 1

Rozkład rozpoznań histopatologicznych i odsetek uzyskanej trwałej remisji lub poprawy u 28 dzieci z SOZN leczonych w latach 1994-2011.

Distribution of histopathological diagnosis and percentage of remission and partial remission achieved in the studied group of 28 children with SRNS in the years 1994-2011.



Rycina 2

Rozkład stosowanych leków immunosupresyjnych traktowanych jako leki pierwszego wyboru a osiągnięty odsetek poprawy lub remisji u 28 dzieci z SOZN leczonych w latach 1994-2011.

Immunosuppressive first choice drugs distribution and percentage of remission or improvement due to partial remission in the studied group of 28 children with SRNS in the years 1994-2011.

innych modyfikacji schematów leczniczych. Osoczowe stężenie CsA oraz parametry czynnościowe nerek (kreatynina, a - od 2003 roku - cystatyna C) były monitorowane w odstępach comiesięcznych w pierwszym roku leczenia a następnie - u pacjentów stabilnych - co 2-3 miesiące.

U pacjentów z ogniskowym szkliwieniem a także u wszystkich, którzy nie osiągnęli remisji po 3 miesięcznym podawaniu CsA - włączano dodatkowo pulsę Mtp wg schematu Mendozę.

U wszystkich pacjentów, u których nie uzyskano remisji a także u tych, u których uzyskano remisję (dążąc w założeniu do zmniejszenia dawki stosowanej CsA oraz steroidów) - jako dodatkowy lek wprowadzano mykofenolan mofetylu. MMF

podawany był doustnie 2 razy dziennie w dawce początkowej ok. 600 mg/m² powierzchni ciała/dawkę. Podstawą oceny skuteczności leku było monitorowanie zmian stężenia albuminy w surowicy, ustąpienia białkomoczu, uzyskanie poprawy klinicznej, możliwość zmniejszenia dawki steroidów lub/i CsA oraz zmian stężeń markerów czynności nerek.

Chlorambucil był stosowany u pacjentów leczonych przed wprowadzeniem CsA w dawce 0,2 mg/kg/dobę podawanej w 60 dawkach, co drugi dzień. Cyklofosfamid w 6 dożylnych comiesięcznych pulsach w dawce od 500-750 mg/m² powierzchni ciała był stosowany tylko w pojedynczych przypadkach, u pacjentów leczonych przed wpro-

wadzeniem CsA lub w razie oporności na leczenie CsA i/lub CsA w schemacie Mendozę.

Niektórzy pacjenci z nasilonymi obrzękami i cechami niestabilności hemodynamicznej w okresie rzutów choroby lub braku reakcji na leczenie wymagali przejściowego stosowania diuretyków (furosemid, hydrochlorotiazyd, spironolakton) i wlewów 20% albuminy. Stwierdzone nadciśnienie tętnicze i/lub próba redukcji białkomoczu były powodem leczenia blokerami kanału wapniowego, inhibitorami konwertazy angiotensyny, blokerami receptora AT1, β-blokerami lub sporadycznie innymi lekami hipotensyjnymi. Niektórzy pacjenci, z utrzymującymi się zaburzeniami gospodarki lipidowej - wymagali leczenia hipolipemizującego statynami.

Wyniki

Na rycinie 1 przedstawiono odsetkowy rozkład rozpoznań w grupie 28 badanych pacjentów w pierwszej wykonanej biopsji nerki oraz odsetek uzyskanej trwałej remisji lub poprawy.

W odniesieniu do wstępnego rozpoznania histopatologicznego remisję uzyskało 4 pacjentów z FSGS (44,4%), 5 pacjentów z DMP (83,3%), 10 pacjentów z MCNS (76,9%). Poprawę obserwowano u 2 pacjentów, po jednym z MCNS i DMP. Brak poprawy obserwowano u pozostałych 7 pacjentów (25%) (4 pacjentów z FSGS, 1 z DMP i 2 pacjentów z MCNS (rycina 1).

CsA w połączeniu z prednisonem lub innymi lekami immunosupresyjnymi stosowano u wszystkich 28 pacjentów. CsA była stosowana jako lek immunosupresyjny pierwszego wyboru u 13 pacjentów (46,4%) i spowodowała remisję u 5 pacjentów (38,5%) (2 z MCNS, 1 z DMP, 2 z FSGS), poprawę u 1 pacjenta z MCNS, brak poprawy u pozostałych 7 pacjentów (53,8%) (4 z MCNS i 1 pacjent z DMS, 2 pacjentów z FSGS - rodzeństwo z rodzinnie występującym steroidoopornym zespołem nerczycowym pozostaje w leczeniu CsA od 3 miesięcy). U 13 pacjentów leczonych CsA jako lekiem pierwszego wyboru lekami stosowanymi w drugim wyborze były CsA i Mtp u 5 pacjentów (38,5%), CsA + MMF u 2 pacjentów (15,4%), Mtp u 1 pacjenta. Pozostałych 5 pacjentów nie otrzymywało leków drugiego wyboru (dwoje z powodu osiągnięcia trwałej remisji, 2 z powodu zbyt krótkiego okresu obserwacji, 1 pacjent z powodu wrodzonego zespołu nerczycowego).

20 pacjentów leczono dożylnymi pulsami Mtp (71,4%); 4 jako leczenie samodzielne (2 pacjentów z MCNS i 2 z DMP); 18 pacjentów leczono Mtp w połączeniu z CsA (9 z MCNS, 3 z DMP, 6 z FSGS); 3 pacjentów w połączeniu z cyklofosfamidem dożylnym (2 z MCNS, 1 z DMP), 5 pacjentów w połączeniu z CsA + MMF (2 z MCNS, 2 z DMP, 1 z FSGS); 3 pacjentów w połączeniu z cyklofosfamidem dożylnym i MMF równocześnie. U 3 pacjentów dożylnie pulsę Mtp w dawce 30 mg/kg masy ciała (nie więcej niż jeden gram na puls) wg schematu Mendozę zastosowano jako lek pierwszego rzutu. W wyniku takiego postępowania u 1 pacjenta z DMP uzyskano remisję, u 2 pacjentów z MCNS leczenie takie nie przyniosło oczekiwanego efektu. CsA oraz pulsę dożylną Mtp wg schematu Mendozę były sto-

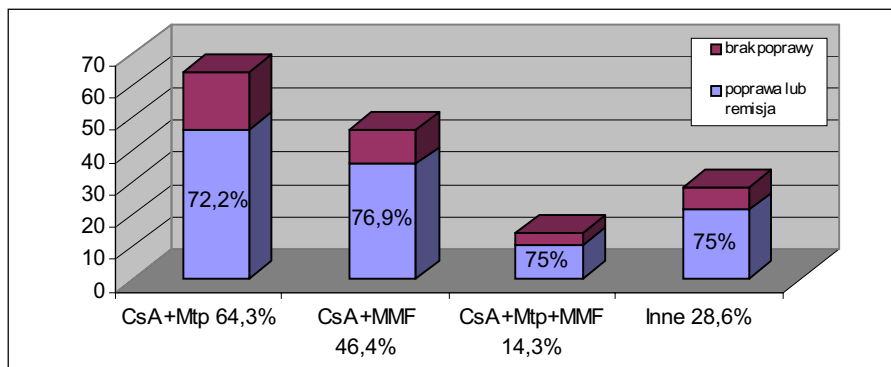
sowane jako zestaw leków immunosupresyjnych pierwszego wyboru u 11 pacjentów (39,3%). Wśród nich remisję uzyskało 5 pacjentów (45,4%) (3 z MCNS oraz po jednym z DMP i FSGS), brak poprawy zanotowano u 6 pacjentów (54,5%). U 11 pacjentów leczonych CsA i Mtp jako lekami pierwszego wyboru lekami stosowanymi w II wyborze były CsA + MMF u 5 pacjentów, CsA + MMF + Mtp u 3 pacjentów, CsA u 1 pacjenta, Mtp + MMF u 2 pacjentów.

8 pacjentów (28,6%) uzyskało remisję w wyniku zastosowania różnych, innych kombinacji leków. 2 pacjentów z MCNS leczonych bezskutecznie CsA uzyskało remisję w wyniku dołączenia pulsów Mtp. Podobnie 1 pacjent leczony bezskutecznie pulsami Mtp uzyskał remisję po dołączeniu CsA. Zmiana schematu leczenia z dożylnych pulsów cyklofosfamidu w połączeniu z pulsami Mtp (klasyczny schemat Mendozy) na CsA z Mtp spowodowała remisję u jednego pacjenta z DMP. U jednego pacjenta z MCNS poprawę uzyskano dopiero po łącznym zastosowaniu CsA, MMF oraz pulsów Mtp. Szczegółowe zestawienie stosowanych schematów leczenia z uwzględnieniem kolejności poszczególnych leków oraz reakcji na leczenie przedstawiono w tabelach 1, 2 i 3 oraz na rycinach 2, 3 i 4. Z ogólnej liczby 16 pacjentów leczonych CsA jako lekiem pierwszego lub drugiego wyboru remisję osiągnęło 8 (50%) pacjentów (2 pacjentów z MCNS, 3 z DMP i 3 z FSGS). U jednego pacjenta z MCNS uzyskano poprawę.

Spośród 18 pacjentów leczonych w pierwszym, drugim lub trzecim wyborze leków wspólnie CsA i pulsami Mtp - 9 pacjentów (50%) uzyskało remisję (6 pacjentów z MCNS, 2 z DMP, 1 pacjent z FSGS). Wśród 14 pacjentów leczonych w drugim, trzecim lub czwartym wyborze leków wspólnie CsA i MMF 9 pacjentów (64,3%) uzyskało remisję (6 pacjentów z MCNS, 1 z DMP, 2 z FSGS), 3 poprawę (wszyscy z MCNS) - a 2 pacjentów nie zareagowało na leczenie (rycina 3).

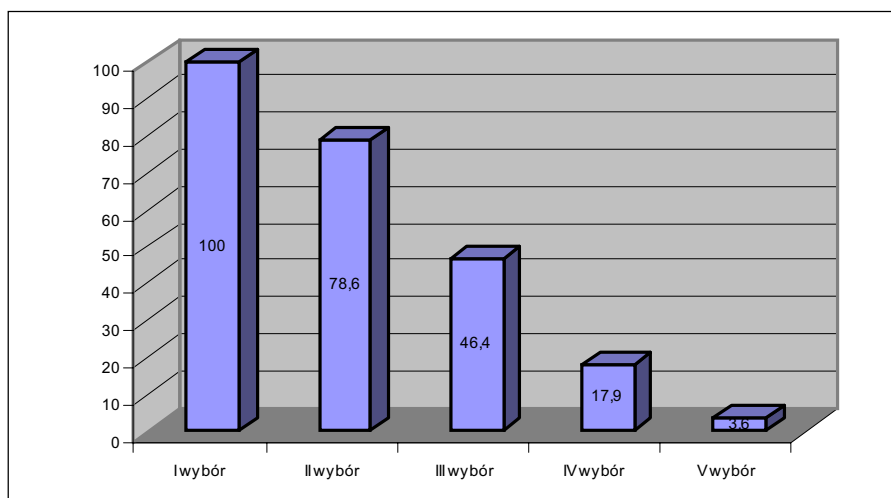
U 15 pacjentów powodem, dla którego stosowano leki w kolejnych kombinacjach były próby poszukiwania leku lub schematów lekowych mogących prowadzić do osiągnięcia remisji. Również u 15 pacjentów powodem zmian leków było poszukiwanie schematów minimalizujących skutki uboczne stosowanego leczenia. U wszystkich pacjentów, u których uzyskano remisję w wyniku zastosowania CsA oraz CsA w połączeniu z dożylnymi pulsami Mtp dążono do minimalizacji stosowanej dawki CsA. Pacjentom, u których próby redukcji dawki CsA skutkowały nawrotem lub pogorszeniem przebiegu choroby - dawkę leku zwiększono do minimalnej zabezpieczającej - poprzedzającej rzut choroby.

MMF zastosowano u 19/28 pacjentów (67,9%). U 11 pacjentów MMF włączono w celu intensyfikacji leczenia dla osiągnięcia remisji, u pozostałych 8 pacjentów MMF włączono w celu zmniejszenia dawki CsA. Wśród 11 pacjentów bez remisji dołączenie MMF pozwoliło uzyskać remisję u 5 pacjentów (45,5%) (4 z MCNS, 1 z FSGS). U pozostałych sześciu nie uzyskano poprawy (3 z MCNS, 3 z FSGS). Początkowa dawka CsA w momencie włączenia do leczenia



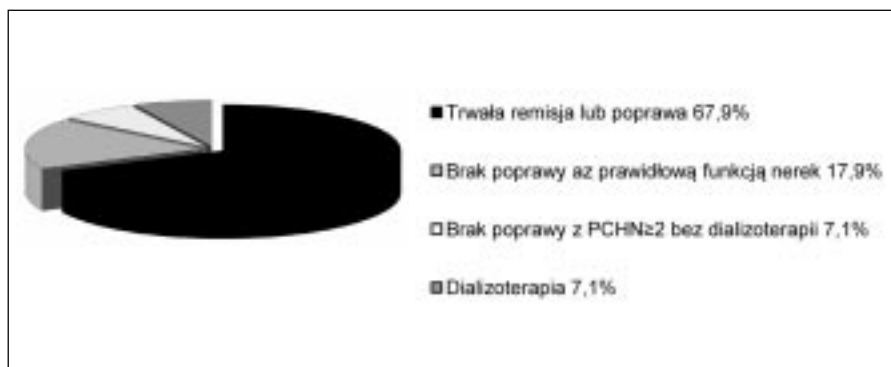
Rycina 3 Schematy leczenia a uzyskany odsetek remisji lub poprawy u 28 dzieci z SOZN leczonych w latach 1994-2011.

Percentage of partial remission and remission according to treatment protocols of remission in the studied group of 28 children with SRNS in the years 1994-2011.



Rycina 4 Odsetek dzieci z SOZN leczonych kolejnymi kombinacjami leków immunosupresyjnych jako lekami I-V wyboru wyszczególnionymi w tabeli I.

Percentage of children with SRNS treated with subsequent combinations of immunosuppressive medications considered as the drugs of first to fifth choice listed in Table



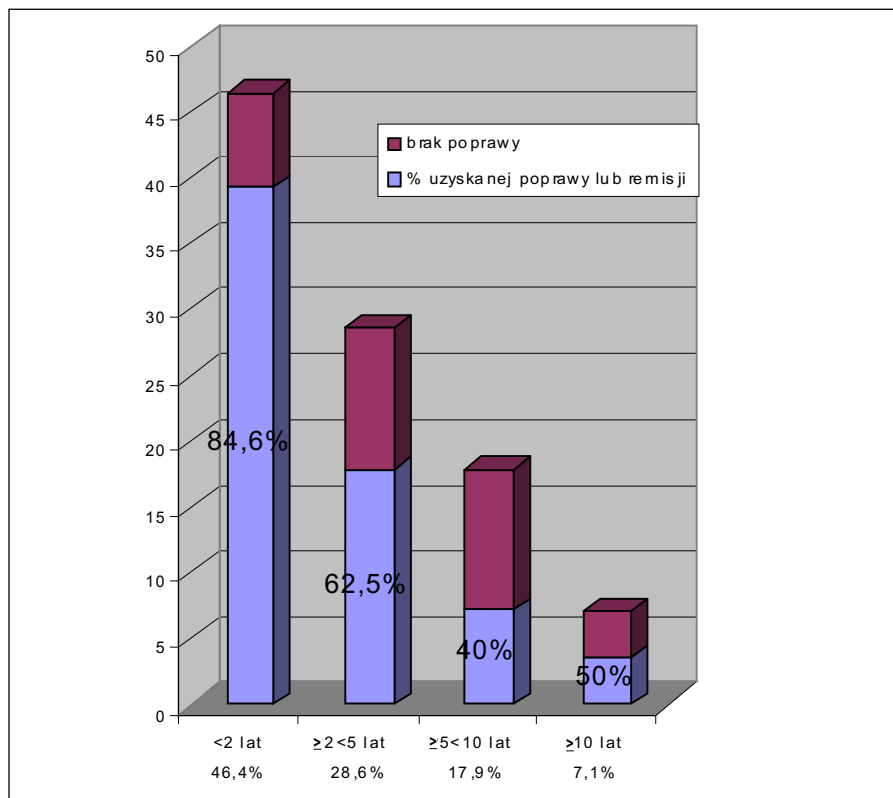
Rycina 5 Podsumowanie wyników leczenia 28 dzieci z SOZN na podstawie 17-letniej obserwacji w Uniwersyteckim Szpitalu Dziecięcym w Krakowie.

Summary of long-term follow-up of 28 children with SRNS treated at University Children's Hospital in Krakow (permanent remission, no improvement with normal renal function, no improvement with CKD stage 2 and above, no improvement - patients on dialysis)

MMF u 19 pacjentów wynosiła średnio $4,7 \pm 2,3$ mg/kg masy ciała. W toku leczenia MMF - CsA odstawił na 8 pacjentów: 5 utrzymało remisję, 1 poprawę, u 2 nie osiągnięto efektów klinicznych i laboratoryjnych. U pozostałych 11 pacjentów średnia dawka CsA w momencie zakończenia obserwacji wynosiła $3,0 \pm 1,4$ mg/kg m.c i była istotnie niższa w stosunku do dawki wyjściowej.

W chwili zakończenia obserwacji MMF otrzymywało 17 pacjentów. Średni czas leczenia MMF wynosił $4 \pm 1,95$ lat. 11 pacjentów pozostawało w remisji, u 3 uzyskano poprawę, u pozostałych 3 pacjentów leczenie okazało się nieskuteczne.

Reasumując, stosowanie różnych schematów leczenia immunosupresyjnego doprowadziło do wystąpienia trwałej remisji u



Rycina 6
Zależność między wiekiem rozpoznania SOZN a odsetkiem uzyskanej poprawy lub remisji w badanej grupie 28 dzieci z SOZN.
Relationship between an age of SRNS diagnosis and percentage of partial remission and remission achieved in 28 children with SRNS.

15 pacjentów (53,6%) (7 pacjentów z MCNS oraz po 4 pacjentów z DMP i FSGS), poprawy u 4 pacjentów (14,3%) (2 pacjentów z MCNS i po jednym pacjencie z DMP i FSGS) oraz brak poprawy u 9 pacjentów (32,1%) (4 pacjentów z MCNS, 1 z DMP, 4 z FSGS). Trwały remisję lub poprawę uzyskało zatem 5 na 9 (55,6%) pacjentów z FSGS, 5 na 6 (83,3%) pacjentów z DMP oraz 9 na 13 (69,2%) pacjentów z MCNS (rycina 1, rycina 5). Wśród pacjentów, którzy uzyskali remisję 7 (46,7%) zareagowało na leczenie w pierwszych 3 miesiącach terapii immunosupresyjnej.

Wśród pacjentów, którzy nie osiągnęli poprawy - 4 pozostaje w leczeniu przez krótki okres od 6 miesięcy do 1,5 roku (średnio 1 rok). Siedmiorgo dzieci (25%) nie uzyskało poprawy w całym okresie obserwacji, wykazując całkowitą oporność na stosowane dotychczas schematy leczenia. Dwoje pacjentów (rodzeństwo), którzy osiągnęli krótkotrwałą remisję w trakcie prób leczenia różnymi kombinacjami leków w toku obserwacji rozwinęło obraz nasilonego zespołu nerczycowego, nie reagującego na stosowane leczenie. Wśród pacjentów, którzy uzyskali remisję u 12 (80%) obserwowano liczne nawroty choroby związane z próbą zmniejszenia lub odstawiania CsA. Czwoorgo pacjentów rozwinęło nawroty mimo braku zmian dawki leków.

Czas stosowania CsA wyniósł od 6 miesięcy do 16,5 lat (średnio $6,95 \pm 4,8$ lat). U dziewięciorga pacjentów (32,1%) CsA stosowano powyżej 10 lat (w tym u 2 pacjentów powyżej 15 lat), u 8 pacjentów (28,6%) od 5 do 10 lat, u 7 pacjentów (25%) od 1

roku do 5 lat, u 4 pacjentów (14,3%) poniżej roku.

W chwili zakończenia okresu obserwacji, spośród 26 leczonych pacjentów, CsA otrzymywało 17 pacjentów (60,7%) podobnie jak MMF (również 17 pacjentów) (60,7%). Łączne leczenie CsA i MMF stosowano u 11 pacjentów (42,3%), 6 pacjentów leczonych było wyłącznie MMF (23%) a 6 pacjentów - wyłącznie CsA (23%). Wśród pacjentów leczonych łącznie CsA i MMF w remisji pozostaje 7 pacjentów (63,6%), poprawę uzyskano u 2 pacjentów, u pozostałych dwóch nie uzyskano poprawy (18,2%). Wśród pacjentów leczonych wyłącznie MMF 5 (83,3%) pozostaje w remisji, u jednego stwierdza się brak poprawy. Wśród pacjentów leczonych CsA dwóch pozostaje w remisji (33,3%), u 4 stwierdza się brak poprawy. 3 pacjentów pozostaje w remisji bez leczenia (11,5%).

Jeden z pacjentów z wrodzonym zespołem nerczycowym, leczony CsA 14 miesięcy (bez efektu), następnie 17 miesięcy nefroprotekcji w kolejnych okresach PChN, przez 10 miesięcy pozostawał w programie dializy otrzewnowej. Od sierpnia 2011 roku po przeszczepie nerki ma obecnie prawidłową funkcję graftu. Jeden z pacjentów z rodzinnie występującym zespołem nerczycowym po 5,5-letnim okresie leczenia immunosupresyjnego (CsA, CsA + Mtp, MMF + CsA), przy nasilających się objawach klinicznych oraz biochemicznych zespołu, z pogarszającymi się parametrami czynnościowymi nerek zakończył leczenie immunosupresyjne równocześnie z rozpoczęciem programu dializy otrzewnowej. Po 13-

miesięcznym okresie dializoterapii wystąpił nagły zgon dziecka.

W chwili zakończenia okresu obserwacji 24 na 26 pacjentów (92,3%) miało prawidłowe osoczowe stężenie cystatyny C oraz prawidłową, powyżej 90 ml/min/st.p.c. wartość wyliczonej filtracji kłębuszkowej eGFR metodą Schwartz'a oraz Counahana-Barratta. Pozostałych dwóch pacjentów wykazuje stabilnie podwyższone markery czynności nerek (ze stężeniem cystatyny C 1 mg/l i eGFR 67 ml/min/st.p.c. oraz odpowiednio 1,5 mg/l i 52 ml/min/st.p.c.). Pierwszy pacjent w 7,5-letnim okresie obserwacji po uzyskaniu, kilkakrotnych, krótkich remisji w przebiegu wielolekowych schematów leczenia, w okresie zakończenia obserwacji prezentował utrzymujący się przewlekłe pełnoobjawowy klinicznie jak i biochemicznie zespół nerczycowy będąc leczonym CsA. Drugi pacjent, pozostający w obserwacji 5,5 lat w toku leczenia uzyskał poprawę i pozostaje w programie leczenia MMF (rycina 5).

Zależność między wiekiem początku choroby a wynikiem leczenia w odniesieniu do wstępnego rozpoznania histopatologicznego przedstawiono w tabeli 4 oraz na rycinie 6. Na 13 pacjentów, u których rozpoznano ZN poniżej 2 roku życia - 11 uzyskało remisję lub poprawę (84,6%). W grupie 8 pacjentów z ZN rozpoznany między 2 a 5 rokiem życia - remisję lub poprawę osiągnięto u 5 pacjentów (62,5%), w grupie między 5 a 10 rokiem życia na 5 pacjentów remisję lub poprawę osiągnęło 2 pacjentów (40%), w grupie 2 pacjentów o początku choroby powyżej 10 roku życia remisję lub poprawę osiągnął jeden pacjent.

Wśród 19 pacjentów, u których uzyskano trwałą remisję lub poprawę, największą grupę (9 pacjentów) stanowiły dzieci ze wstępnym rozpoznaniem MCNS (47,4%). Grupę DMP oraz FSGS reprezentowało po 5 pacjentów (po 26,3%). Wśród 9 pacjentów z brakiem poprawy, po 4 pacjentów należało do grupy ze wstępnym rozpoznaniem histopatologicznym MCNS i FSGS oraz jeden pacjent do grupy DMP.

Pośród 6 przebadanych genetycznie do tej pory pacjentów w zakresie mutacji genu NPHS2 oraz WT1 u jednego z dzieci stwierdzono obecność mutacji w zakresie NPHS2, u drugiego nowy wariant heterozygotyczny w zakresie NPHS2.

Podsumowując leczenie wspomagające ACEI i ARBs stwierdzono, że 19 pacjentów otrzymywało ACEI, wśród nich 9 otrzymywało również ARBs. Ośmiu pacjentów leczonych było statynami, 6 blokerami kanału wapniowego. Stały krwinkomoczą występował u 5 pacjentów (4 z brakiem poprawy, 1 z poprawą). Podstawowe parametry kliniczno-biochemiczne 26 pacjentów badanej grupy w momencie zakończenia obserwacji przedstawiono w tabeli V

U żadnego pacjenta, przy obecnie stosowanym leczeniu, nie stwierdzono wartości ciśnienia tętniczego przekraczających 95 percentyl dla wzrostu i płci.

Żadne poważne skutki uboczne w postaci ciężko przebiegających infekcji czy uszkodzeń narządowych nie wymagały trwałego odstawienia stosowanego leczenia. U jednego pacjenta obserwowano przejściową cukrzycę, u kilkorga przerost drąża, przejściowe dolegliwości bólowe brzucha.

Parametry rozwojowe badanej grupy w momencie zakończenia obserwacji przedstawiono w tabeli VI. W chwili zakończenia obserwacji jedenastu pacjentów (42,3%) znajdowało się w przedziale wzrostowym poniżej 3 percentyla, pozostałych piętnastu mieściło się w szeroko pojętej normie wzrostowej. Czterech pacjentów posiadało masę ciała poniżej 3 percentyla, 3 powyżej 75 percentyla (w tym 2 powyżej 90 percentyla). Pozostałych 19 pacjentów miało masę ciała pomiędzy 3 a 75 percentylem.

Omówienie

Leczenie zespołu nerczycowego u dzieci budzi nadal wiele kontrowersji. Wątpliwości pojawiają się już przy takich problemach podstawowych, jak dawka steroidów w I rzucie choroby, czy przy jej nawrotach. Mehls i Hoyer podkreślali w swoim podsumowaniu opublikowanym w 2011 roku konieczność dokładnego poznania farmakodynamiki oraz mechanizmów molekularnych działania glikokortykosteroidów (GK) u pacjentów z ZN (30). Na pytanie o udział GK w mechanizmach immunosupresji lub bezpośrednim działaniu stabilizującym cytoszkielet podocyta nadal nie ma jasnej odpowiedzi, bez której trudno jednoznacznie określić prawidłową dawkę steroidów tym bardziej, że dawka GK niezbędna do stabilizacji cytoszkieletu jest mniejsza niż dawka niezbędna do uzyskania efektu immunosupresyjnego (30). Kontrowersje pojawiają się również w wyborze sposobu dawkowania steroidów w przeliczeniu na powierzchnię lub masę ciała dziecka (39). Wg Saddeha i wsp. dawkowanie w przeliczeniu na kilogram masy ciała skutkuje niedostateczną dawką leku (zwłaszcza u małych dzieci) co z kolei może skutkować większą częstością nawrotów. W miarę pogarszania się reakcji na leczenie - a zwłaszcza pojawiają się steroidozależności albo steroidooporności - dylematy dotyczące wyboru optymalnego leczenia po nieskutecznej, 4-tygodniowej steroidoterapii stają się coraz większe.

Powszechnie stosowanymi przez nefrologów dziecięcych w leczeniu SOZN lekami są inhibitory kalcyneuryny, zwłaszcza CsA. W prezentowanym materiale klinicznym wszyscy pacjenci byli leczeni cyklosporyną jako lekiem pierwszego wyboru po stwierdzeniu steroidooporności lub - w późniejszym okresie leczenia - w skojarzeniu z innymi lekami immunosupresyjnymi albo w monoterapii.

Oprócz dobrze poznanego, immunologicznego mechanizmu działania CsA niemałą rolę odgrywa efekt hemodynamiczny czy stabilizacja podocytów (3, 11). Wiadomo obecnie, że mechanizm działania CsA (poza immunologicznym mechanizmem hamowania sygnału NFAT w limfocytach T) polega na hamowaniu degradacji synaptopodiny, co prowadzi do stabilizacji cytoszkieletu aktywnego podocytów oraz na zmniejszeniu ekspresji kanałów TRPC6. Każdy z tych mechanizmów powoduje zmniejszenie białkomoczu (3). Zwykle CsA podaje się w dawce 5-6 mg/kg masy ciała, jednak dawkę można zwiększyć w szczególnych przypadkach (nawet do 32mg/kg/dobę) u pacjentów z hipercholesterolemią lub nieodpowiadających na leczenie dawką klasyczną, z opisywanym w literaturze osoczowym stężeniem leku w

granicach 70-500 ng/ml (rutynowo 80-120 ng/ml) (7). Być może, podobnie jak w przypadku steroidoterapii, uwzględnienie udziału poszczególnych mechanizmów działania CsA przyczyni się do ustalenia skutecznej i bezpiecznej dawki leku.

Metaanaliza randomizowanych, kontrolowanych, prospektywnych badań dotyczących leczenia SOZN wykazała istotnie wyższy odsetek remisji u pacjentów otrzymujących CsA w porównaniu do leczenia innymi lekami immunosupresyjnymi (20). Procent opisywanych remisji wahał się od 25 do 87% (9, 15, 22, 33, 36, 40). CsA jest obecnie uważana za lek pierwszego wyboru w SOZN u dzieci (6, 20, 33).

Należy jednak pamiętać, że CsA powoduje szereg skutków ubocznych, takich jak nefrotoksyczność (6-41%), nadciśnienie tętnicze (10-36%), hipertrychoza (13-70%), przerost drąża (22-32%) (34). Wykazano, że ponad dwuletnie leczenie CsA jest niezależnym czynnikiem ryzyka nefrotoksyczności cyklosporynozależnej (23). *Mihat* i wsp. zdefiniowali histopatologiczne zmiany typowe dla nefrotoksyczności, obejmujące przede wszystkim zanik cewek nerkowych, zwłóknienie śródmiaższowe oraz szklwienie tętniczek nerkowych (32). Istotną komplikacją w stwierdzaniu nefrotoksyczności jest fakt, że zmiany histopatologiczne w takim przypadku mogą być trudne do odróżnienia od zmian mogących pojawić się w przypadku progresji zmian u dzieci z rozpoznaniem FSGS lub transformacji z MCNS lub DMP do FSGS (33, 41). Błędna decyzja może skutkować odstawieniem cyklosporyny, z następowym rzutem choroby. *Hama-hira* i wsp. wykazali ponadto, że zmiany histopatologiczne o charakterze arteriopatii skojarzonej z leczeniem CsA ustępowały po zakończeniu leczenia (16). Ostatnio pojawiły się prace poddające w wątpliwość potencjalne ryzyko rozwoju przewlekłej niewydolności nerek jako następstwa wieloletniego leczenia CsA pacjentów z zespołem nerczycowym (26). Podobnie, na podstawie naszej obserwacji, nawet długoletnie - przekraczające 10 lat leczenie CsA - wydaje się bezpieczne i nie spowodowało w badanej grupie pogorszenia czynności nerek.

Optymalny czas leczenia CsA pacjentów ze SOZN jest również przedmiotem kontrowersji. Większość pacjentów wykazuje bowiem cyklosporynozależność, która manifestuje się pojawieniem rzutu choroby przy próbie zmniejszania lub odstawienia CsA (50-85%). W naszym materiale cyklosporynozależność dotyczyła aż 80 % pacjentów.

W pierwotnym, idiopatycznym FSGS (manifestującym się zespołem nerczycowym) reakcja na leczenie ma podstawowe znaczenie prognostyczne. Pacjenci, którzy w wyniku zastosowanego leczenia uzyskali remisję mają stosunkowo niskie ryzyko progresji do schyłkowej niewydolności nerek (poniżej 15%), natomiast u pacjentów bez poprawy - ryzyko to przekracza 60% (13, 44). Reakcja na leczenie ma również istotne znaczenie w prognozowaniu przeżywalności nerki po przeszczepie. Pacjenci, którzy w wyniku zastosowanego leczenia uzyskali remisję mają 95% prawdopodobieństwo przeżycia nerki w stosunku do 48% - w przypadku pacjentów, którzy nie odpowiedzieli na leczenie (37).

Wyniki leczenia cyklofosfamidem, tak w badaniach ISKDC jak również w randomizowanych badaniach Planka i wsp. - były gorsze niż po leczeniu CsA (35, 42). Ze względu na swoją cytotoksyczność oraz możliwość leczenia alternatywnego cyklofosfamid nie jest traktowany przez większość nefrologów dziecięcych jako lek pierwszego wyboru w leczeniu SOZN.

Te dylematy leczących mogą rozwiązać jedynie wielośrodkowe badania z udziałem dużej liczby pacjentów, których rozpoczęcie u progu XXI wieku staje się po prostu koniecznością.

Połączenie CsA z niskimi dawkami stosowanymi co drugi dzień GK wykazywało wyższą efektywność w leczeniu SOZN niż CsA stosowanej w monoterapii. Wyniki badania Ehricha i wsp. wykazały dobre efekty leczenia, którego podstawą było połączenie CsA z dożylnymi pulsami prednisolonu w porównaniu do leczenia CsA z prednisolonem podawanym doustnie (10). Dobre wyniki leczenia CsA łącznie z Mtp opisywali także Hamasaki i wsp. (17). Autorzy ci wykazali ponadto w prospektywnych badaniach wielośrodkowych, że u pacjentów z SOZN na tle zmian minimalnych bądź rozplemu mezangialnego - łącznie leczenie CsA z prednisolonem przynosi remisję u 82,1%, podczas gdy u pacjentów ze SOZN na tle ogniskowego szklwienia leczenie CsA, prednisolonem oraz pulsami Mtp (w dawce 30 mg/kg/dawkę przez 3 kolejne dni w tygodniach: 1, 2, 5, 9, 13) pozwoliło uzyskać remisję u 85,7% dzieci (17). Wiele kontrowersji budzi jednakże dawka stosowanych dożylnie steroidów (od 10 do 30 mg/kg masy ciała), ilość stosowanych pulsów czy długość leczenia (21).

Mykofenolan mofetylu stosowany jest obecnie coraz szerzej w leczeniu różnych postaci kłębuszkowych zapaleń nerek. Aktywny farmakologicznie metabolit MMF jakim jest kwas mykofenolowy (MPA) hamuje proliferację limfocytów T i B oraz produkcję przeciwciał a także glikozylację i ekspresję cząsteczek adhezyjnych. Jest również selektywnym inhibitorem iNOS oraz indukuje apoptozę zaktwowanych limfocytów T (1). Najprawdopodobniej to te właśnie mechanizmy działania MMF odpowiedzialne są za hamowanie reakcji zapalnych i przebudowy marskiej kłębuszków nerkowych W ostatnich latach w piśmiennictwie pojawiło się coraz więcej doniesień potwierdzających przydatność MMF w leczeniu pierwotnych i wtórnych glomerulopatii (2, 8, 29).

Leczenie dzieci z SOZN wiąże się z podawaniem wysokich dawek steroidów i/lub CsA, co przy długotrwałym przebiegu choroby i konieczności przewlekłego leczenia może prowadzić do nieodwracalnych zmian strukturalnych w nerkach. Zmniejszenie dawki leków (w celu minimalizacji powikłań) jest pryncypalnym wzrostu częstości nawrotów białkomoczu. Wymaga to ponownej intensyfikacji postępowania leczniczego (przy użyciu wysokich dawek GK i CsA).

Ze względu na małą liczebność grup trudno jednoznacznie ocenić skuteczność zastosowania MMF u dzieci ze SOZN, zwłaszcza z postaciami steroido- i cyklosporynoopornymi. W badanej grupie MMF zastosowano u 19 pacjentów (67,9%). U 11 pacjentów MMF włączono w celu intensyfi-

kacji leczenia dla osiągnięcia remisji, u pozostałych 8 pacjentów MMF włączano w celu zmniejszenia dawki CsA. Wśród 11 pacjentów bez remisji dołączenie MMF spowodowało remisję u 5 pacjentów (45,5%). Leczenie MMF umożliwiło odstawienie CsA i utrzymanie remisji lub poprawy u 6 pacjentów (31,6%). U 11 pacjentów (57,9%) średnia dawka CsA w momencie zakończenia obserwacji wynosiła $2,72 \pm 1,04$ mg/kg m.c. i była istotnie niższa w stosunku do dawki wyjściowej wynoszącej $4,13 \pm 1,51$ mg/kg m.c. ($p < 0,01$; test Wilcoxon).

W podejmowaniu decyzji terapeutycznych istotne znaczenie ma fakt genetycznego podłoża znacznej części przypadków SOZN. Większość mutacji genowych objawiających się zespołem nerczycowym dotyczy nieprawidłowości elementów strukturalnych błony szczelinowatej i cytoszkieletu podocyta (NPHS1, NPHS2, CD2AP, TRPC6, ACTN4), inne - warunkują defekt błony podstawnej kłębuszka (LAMB2, ITBG4), mitochondriów (COQ2), lizosomów (SCARB2), jeszcze inne działają jako czynniki transkrypcyjne niezbędne dla prawidłowego rozwoju czy funkcji podocyta (WT1, LMX1B).

Badania ostatnich lat wykazały, że mutacje 4 genów - NPHS1, NPHS2, WT1 i LAMB2 - wyjaśniają więcej niż 90 % wszystkich przypadków izolowanego wrodzonego zespołu nerczycowego oraz 2/3 przypadków izolowanego niemowlęcego zespołu nerczycowego w populacji dzieci europejskich (19). Retrospektywne badania Ismailii i wsp. z ośrodka brukselskiego wykazały w grupie 26 pacjentów z wrodzonym lub steroidoopornym zespołem nerczycowym mutacje NPHS1 u 20%, mutacje NPHS2 u 20%, mutacje WT1 u kolejnych 20% oraz mutacje PLCE1 u 15 % chorujących dzieci (25).

Mutacja NPHS2 jest - jak się szacuje - przyczyną 45-55% rodzinnych oraz 8-20% sporadycznych postaci ZN. Ustalono, że sporadyczne zachorowania na FSGS rozwijają się u homozygot z mutacją genu dla podocyta lub u heterozygot z mnogimi mutacjami. Początek białkomoczu pojawia się zwykle poniżej 14 roku życia. Ostatnie badania podkreślają znaczenie wzajemnych oddziaływań między nefryną, podocyną i alfa-aktyniną w prawidłowym funkcjonowaniu błon szczelinowatych. Ważnym elementem błon szczelinowatych jest również kanał jonowy - TRPC6 (transient receptor potential cation channel, homolog of 6). Istnieją doniesienia mówiące, że mutacje TRPC6 stanowią 3-7% przypadków rodzinnego FSGS o początku w okresie życia dorosłego (38, 46).

Badania ostatnich lat zmieniały nasze wyobrażenia o barierze filtracyjnej kłębuszka nerkowego powodując, że postrzegamy ją nie jako strukturę statyczną ale dynamiczną. Zarówno złożona z wielu białek błona szczelinowata z nefryną oraz zespół receptorów integrynowych współuczestniczących w wiązaniu podocyta do kłębuszkowej błony podstawnej mogą ulegać zmianom i prowadzić do zmiany cytoszkieletu podocyta. Opisane procesy mogą odgrywać rolę nie tylko w patogenezie wrodzonych zespołów nerczycowych ale również w postaciach nabytych (45). Wyjaśniono, że nefryna, białko neph1, aktynina, białko CD2AP i podocyta

nie są statycznymi białkami strukturalnymi podocyta i błony szczelinowatej lecz tworzą złożony system, w którym zachodzą między nimi liczne oddziaływania a niezakończony przekaz sygnałów warunkuje utrzymanie szczelności pokładu filtracyjnego (4).

Zespół nerczycowy uwarunkowany genetycznie był zawsze synonimem steroidooporności.

Opisano ostatnio mutacje genu PLCE1 (kodującego fosfolipazę C epsilon, będącą enzymem cytoplazmatycznym niezbędnym w procesie dojrzewania podocyta), następstwem której był wrodzony zespół nerczycowy (NPHS3) dziedziczący się autosomalnie recesywnie. U tych pacjentów uzyskano pozytywną odpowiedź na steroidoterapię (związaną najprawdopodobniej z bezpośrednim działaniem steroidów na aktywność fosfolipazy) (18). Nieleczony ZN z mutacją NPHS3 prowadzi do szybkiej progresji w kierunku szybkowej niewydolności nerek.

Podobnie, zanotowano pozytywną odpowiedź na leczenie CsA uzyskując częściową remisję u dziecka z ZN spowodowanym mutacją genu NPHS2. Istotną rolę w mechanizmie białkomoczu, jak się wydaje, odgrywać może również nadmierna ekspresja receptora błonowego TRPC6 stwierdzana w nabytych białkomoczach a także związana z mutacją genu TRPC6 będąca przyczyną rodzinnego występującego FSGS. Pozytywne efekty uzyskano w badaniach in vitro oraz in vivo stwierdzając zmniejszenie białkomoczu poprzez zmniejszenie ekspresji kanałów TRPC6 w mechanizmie hamowania kalcyneryny przez CsA (12).

Biorąc pod uwagę powyższe okoliczności należy stwierdzić, że badania genetyczne w nefrologii dziecięcej powinny stać się standardowym postępowaniem w diagnostyce oporności zespołu nerczycowego na leczenie i/ lub w przypadku pojawienia się objawów choroby poniżej 1 roku życia - jako równoległe do poszukiwania podejrzewanych defektów mikrostruktury kłębuszka nerkowego. Już teraz, dzięki badaniom genetycznym można między innymi zidentyfikować defekt genów kodujących budowę i czynność podocyta i błony szczelinowatej. W większości przypadków pozwala to wyjaśnić przyczynę wczesnego pojawienia się choroby oraz oporności na leczenie i niepomyślny przebieg choroby. Dzięki temu w niektórych przypadkach możliwa jest rezygnacja z wprowadzania toksycznych terapii immunosupresyjnych, nie mających w tych przypadkach szans powodzenia, co chroni pacjenta przed ewentualnymi powikłaniami jatrogennymi (14).

Steroidooporny zespół nerczycowy jest rzadką chorobą, dlatego też wiedza na temat przyczyn i efektywności leczenia jest ograniczona. We współpracy z 68 ośrodkami nefrologii dziecięcej z 28 krajów powstaje rejestr PodoNet, mający na celu gromadzenie i analizowanie danych o przyczynach i przebiegu choroby dla optymalizacji leczenia i poprawy jakości życia pacjentów. Przewodzone wieloośrodkowe badania przyczynią się być może do rozstrzygnięcia wielu obecnych dywagacji i pozwolą na ustalenie optymalnych metod postępowania z pacjentami pediatrycznymi ze steroidoopornym zespołem nerczycowym. Zgłaszając do tego programu przedstawionych w niniejszej

pracy pacjentów mamy nadzieję, że zebrane doświadczenia okażą się pomocne w planowaniu dalszych badań lub mogą stanowić podpowiedź terapeutyczną dla wielu nefrologów dziecięcych.

Wnioski

1. CsA była i pozostaje lekiem pierwszego wyboru stosowanym w leczeniu wszystkich dzieci z SOZN w naszym ośrodku

2. Ze względu na małą liczebność grup trudno jednoznacznie ocenić skuteczność zastosowania MMF u dzieci z SOZN, zwłaszcza z postaciami cyklosporynoopornymi na podstawie analizy wyników leczenia z jednego ośrodka.

3. Na podstawie wieloletniej obserwacji możemy stwierdzić, że MMF dołączony do innych schematów leczenia może spowodować remisję u nieskutecznie leczonych wcześniej dzieci z SOZN. Jego stosowanie pozwoliło na istotne zmniejszenie dawki stosowanej równoległe CsA.

4. Leczenie SOZN jest jednym z podstawowych wyzwań nefrologii dziecięcej. W chwili obecnej brak jest jednolitych schematów umożliwiających podjęcie jednoznacznych decyzji terapeutycznych.

5. Potrzebą chwili staje się wieloośrodkowe badanie umożliwiające zgromadzenie większej liczby pacjentów, przeanalizowanie danych, diagnostyka genetyczna i zaplanowane badań prospektywnych celem optymalizacji leczenia.

Piśmiennictwo

1. Allison A.C., Eugui E. M.: Mycophenolate mofetil and its mechanisms of action. *Immunopharmacology* 2000, 47, 85.
2. Barletta G.M., Smoyer W.E., Bunchman T.E. et al.: Use of mycophenolate mofetil in steroid-dependent and -resistant nephrotic syndrome. *Pediatr. Nephrol.* 2003, 18, 833.
3. Bensman A., Niaudet P.: Non-immunologic mechanisms of calcineurin inhibitors explain its antiproteinuric effects in genetic glomerulopathies. *Pediatr. Nephrol.* 2010, 25, 1197.
4. Benzing T.: Signaling at the slit diaphragm. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2004, 15, 1382.
5. Cattran D.C., Rao P.: Long-term outcome in children and adults with classic focal segmental glomerulosclerosis. *Am. J. Kidney Dis.* 1998, 32, 72.
6. Cattran D.C., Alexopoulos E., Heering P.: Cyclosporin in idiopathic glomerular disease associated with the nephrotic syndrome: workshop recommendations. *Kidney Int.* 2007, 72, 429.
7. Chisthi A.S., Solof J.M., Brewer E.D.: Long-term treatment of focal segmental glomerulosclerosis in children with cyclosporine given as a single daily dose. *Am. J. Kidney Dis.* 2001, 38, 754.
8. Day C.J., Cockwell P., Lipkin G. W. et al.: Mycophenolate mofetil in the treatment of resistant idiopathic nephrotic syndrome. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2002, 17, 2011.
9. El-Husseini A., El-Basuony F., Mahmoud I. et al.: Long-term effects of cyclosporine in children with idiopathic nephrotic syndrome: a single-centre experience. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2005, 20, 2433.
10. Ehrich J.H., Geerlings C., Zivicnjak M. et al.: Steroid-resistant idiopathic childhood nephrosis: overdiagnosed and undertreated. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2007, 22, 2183.
11. Faul C., Donnelly M., Merscher-Gomez S. et al.: The actin cytoskeleton of kidney podocytes is a direct target of the antiproteinuric effect of cyclosporine. *Ann. Nat. Med.* 2008, 14, 931.
12. Gbadegesin R.A., Domadaran T.V., Homstad A. et al.: TRPC6 gene deficiency ameliorates the course of puromycin induced kidney injury (abstract TH-

- PO907). *J. Am. Soc. Nephrol.* 2009, 20, 318.
13. **Gipson D.S., Chin H., Presler T.P. et al.:** Differential risk of remission and ESRD in childhood FSGS. *Pediatr. Nephrol.* 2006, 21, 344.
 14. **Grenda R.:** Diagnostyka schorzeń nerek i układu moczowego u dzieci i młodzieży - wybrane zagadnienia. *Forum Nefrologiczne* 2010, 1, 51.
 15. **Habashy D., Hodson E., Craig J.:** Interventions for idiopathic steroid-resistant nephrotic syndrome in children. *Cochrane Database Syst. Rev.* CD003594, 2004.
 16. **Hamahira K., Iijima K., Tanaka R. et al.:** Recovery from cyclosporine-associated arteriopathy in childhood nephrotic syndrome. *Pediatr. Nephrol.* 2001, 16, 723.
 17. **Hamasaki Y., Yoshikawa N., Hattori S. et al.:** Cyclosporine and steroid therapy in children with steroid-resistant nephrotic syndrome. *Pediatr. Nephrol.* 2009, 24, 2177.
 18. **Hinkes B.G.:** NPHS3: new clues for understanding idiopathic nephrotic syndrome. *Pediatr. Nephrol.*, 2008, 23, 847.
 19. **Hinkes B.G., Mucha B., Vliangos C.N. et al.:** Nephrotic syndrome in the first year of life: two thirds of cases are caused by mutation in 4 genes (NPHS1, NPHS2, WT1 and LAMB2). *Pediatrics* 2007, 119, e907.
 20. **Hodson E.M., Habashy D., Craig J.C.:** Interventions for idiopathic steroid-resistant nephrotic syndrome in children. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2:CD003594, 2006.
 21. **Husen M., Kemper M.J.:** New therapies in steroid-sensitive and steroid-resistant idiopathic nephrotic syndrome. *Pediatr. Nephrol.* 2011, 26, 881.
 22. **Hymes L.C.:** Steroid-resistant, cyclosporine-responsive, relapsing nephrotic syndrome. *Pediatr. Nephrol.* 1995, 9, 137.
 23. **Iijima K., Hamahira K., Tanaka R. et al.:** Risk factors for cyclosporine-induced tubulointerstitial lesions in children with minimal change nephrotic syndrome. *Kidney Int.* 2002, 61, 1801.
 24. **ISKDC:** The primary nephrotic syndrome in children. Identification of patients with minimal change nephrotic syndrome from initial response to prednisone. *J. Pediatr.* 1981, 98, 561.
 25. **Ismaili K., Wissing K., Janssen F. et al.:** Genetic forms of nephrotic syndrome: a single-center experience in Brussels. *Pediatr. Nephrol.* 2009; 24, 287.
 26. **Kranz B., Vester U., Büscher R. et al.:** Cyclosporine-A-induced nephrotoxicity in children with minimal-change nephrotic syndrome: long-term treatment up to 10 years. *Pediatr. Nephrol.* 2008, 23, 581.
 27. **MacHardy N., Miles P.V., Massengill S.F. et al.:** Management patterns of childhood-onset nephrotic syndrome. *Pediatr. Nephrol.* 2009, 24, 2193.
 28. **Mahmoud I., Basuni F., Sabry A. et al.:** Single-centre experience with cyclosporin in 106 children with idiopathic focal segmental glomerulosclerosis. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2005, 20, 735.
 29. **Mendizabal S., Zamora I., Berbel O. et al.:** Mycophenolate mofetil in steroid/cyclosporine-dependent/resistant nephrotic syndrome. *Pediatr. Nephrol.* 2005, 20, 914.
 30. **Mehls O., Hoyer P.F.:** Dosing of glucocorticosteroids in nephrotic syndrome. *Pediatr. Nephrol.* 2011, 26, 2095.
 31. **Mendoza S.A., Reznik V.M., Griswold W.R. et al.:** Treatment of steroid-resistant focal segmental glomerulosclerosis with pulse methylprednisolone and alkylating agents. *Pediatr. Nephrol.* 1990, 4, 303.
 32. **Mihatch M.J., Antonovych T., Bohman S.O. et al.:** Cyclosporine A nephropathy: standardization of the evaluation of kidney biopsies. *Clin. Nephrol.* 1994, 41, 23.
 33. **Niaudet P.:** Treatment of childhood steroid-resistant idiopathic nephrosis with a combination of cyclosporine and prednisone. *French Society of Pediatric Nephrology. J. Pediatr.* 1994, 125, 981.
 34. **Pena A., Bravo J., Melgosa M. et al.:** Steroid-resistant nephrotic syndrome: long-term evolution after sequential therapy. *Pediatr. Nephrol.* 2007, 22, 1875.
 35. **Plank C., Kalb V., Hinkes B. et al.:** Cyclosporin A is superior to cyclophosphamide in children with steroid-resistant nephrotic syndrome—a randomized controlled multicentre trial by the Arbeitsgemeinschaft für Pädiatrische Nephrologie. *Pediatr. Nephrol.* 2008, 23, 1483.
 36. **Ponticelli C., Rizzoni G., Edefonti A.:** A randomized trial of cyclosporine in steroid-resistant idiopathic nephrotic syndrome. *Kidney Int.* 1993, 43, 1377.
 37. **Ponticelli C.:** Focal segmental glomerulosclerosis. To treat or not to treat. *Nephrol. Dial. Transplant.* 1995, 10, 2351.
 38. **Reiser J., Polu K.R., Moller C.C. et al.:** TRPC6 is a glomerular slit diaphragm-associated channel required for normal renal function. *Nat. Genet.* 2005, 37, 739.
 39. **Saadeh S.A., Baracco R., Jain A. et al.:** Weight or body surface area dosing of steroids in nephrotic syndrome: is there an outcome difference? *Pediatr. Nephrol.* 2011, 26, 2167.
 40. **Sancewicz-Pach K., Slowiaczek E., Kwinta-Rybicka J. et al.:** Long-term cyclosporine A (Sandimmun) therapy for steroid resistant nephrotic syndrome in children. *Przegl. Lek.* 1996, 53, 365.
 41. **Singh A., Tejani C., Tejani A.:** One-center experience with cyclosporine in refractory nephrotic syndrome in children. *Pediatr. Nephrol.* 1999, 13, 26.
 42. **Tarshish P., Tobin J.N., Bernstein J. et al.:** Cyclophosphamide does not benefit patients with focal segmental glomerulosclerosis. A report of the International Study of Kidney Disease in Children. *Pediatr. Nephrol.* 1996, 10, 590.
 43. **Tune B.M., Kirpekar R., Sibley R.K. et al.:** Intravenous methylprednisolone and oral alkylating agent therapy of prednisone-resistant pediatric focal segmental glomerulosclerosis: a long-term follow-up. *Clin. Nephrol.* 1995, 43, 84.
 44. **White R.H.R., Glasgow E.F., Mills R.J.:** Clinicopathological study of nephrotic syndrome in childhood. *Lancet* 1970, 1, 1353.
 45. **Zenker M., Machuca E., Antignac C.:** Genetics of nephrotic syndrome: new insights into molecules acting at the glomerular filtration barrier. *J. Mol. Med.* 2009, 87, 849.
 46. **Zhu B., Chen N., Wang Z.H. et al.:** Identification and functional analysis of a novel TRPC6 mutation associated with late onset familial focal segmental glomerulosclerosis in Chinese patients. *Mutat. Res.* 2008, 664, 84.