

PRAĆENJE DJECE S NEFROTSKIM SINDROMOM U PRIMARNOJ ZDRAVSTVENOJ ZAŠTITI

ANDREA CVITKOVIĆ ROIĆ, IVA PALČIĆ*

Uska suradnja između pedijatrijskog nefrologa i liječnika primarne zdravstvene zaštite nužna je kako bi djeca s nefrotskim sindromom nakon postavljanja dijagnoze, liječenja i uvođenja u remisiju bila kvalitetno vođena i praćena. Važno je na vrijeme otkriti i eventualno spriječiti moguće komplikacije bolesti kao i nuspojave imunosupresivnih i imunomodulatornih lijekova koji se primjenjuju u liječenju nefrotskog sindroma. Liječnici primarne zdravstvene zaštite prvi su kontakt s bolesnikom i stoga je bitno da su upoznati sa značajkama bolesti, suvremenim terapijskim protokolima, načinima praćenja djece koja boluju od nefrotskog sindroma i nuspojavama lijekova. Također je bitno znati koja cjepiva se preporučaju u tih bolesnika i zašto, kako se pristupa kod akutnih infektivnih bolesti koje su najčešći uzrok relapsa, te kako pravovremeno otkriti relaps i postaviti indikaciju za upućivanje djeteta u bolnicu.

Deskriptori: NEFROTSKI SINDROM, DJECA, PRIMARNA ZDRAVSTVENA ZAŠTITA

Nefrotski sindrom (NS) je bolest glomerula koju karakteriziraju masivna proteinurija, hipoalbuminemija, edemi i hiperlipidemija. Proteinurija nefrotskih razmjera kod djece je ona koja je veća od 40 mg/m²/h ili više od 50 mg/kg/dan, omjer proteini/kreatinin > 3mg/mg, a hipoalbuminemija < 25g/L (1, 2).

Klinička slika

U kliničkoj slici NS dominiraju edemi. Edemi nastaju zbog hipoalbuminemije posljedično masivnoj proteinuriji. Usljed hipoalbuminemije dolazi do smanjenja onkotskog tlaka plazme, te tekućina iz perifernih kapilara prelazi u intersticij. Smanjeni volumen cirkulirajuće plazme dovodi do hipoperfuzije bubrega, posljedično aktivacije sustava renin-angiotenzin-aldosteron, dodatnog zadržavanja vode i soli što dalje pogor-

šava edeme. Anamnestički od roditelja možemo dobiti podatke da se dijete naglo udebljalo i da su mu postali tijesni odjeća i obuća, umorno je, ima bolove u truhu i proljev, smanjeno mokri, otežano diše i kašlje.

Edemi su prvo prisutni samo ujutro periorbitalno i često se mogu zamijeniti s alergijom. Zatim postaju vidljivi na potkoljenicama, oko gležnjeva, te na skrotumu i labijama. S vremenom postaju generalizirani što nazivamo anasarka i tada mogu biti prisutni i u vidu pleuralnog i perikardijalnog izljeva i ascitesa (3).

Postavljanje dijagnoze u primarnoj zdravstvenoj zaštiti

Roditelji s djetetom koje boluje od NS najčešće se prvo javljaju na pregled liječniku u primarnoj zdravstvenoj zaštiti. Uzimajući u obzir opisanu kliničku sliku i anamnezu, te misleći na dijagnozu, ista se vrlo jednostavno potvrđuje test trakom za urin na kojoj su proteini pozitivni sa 3 ili 4+ uz moguću prisutnost eritrocita (1, 2). U diferencijalnoj dijagnozi generaliziranih edema dolazi u obzir bolest jetre, enteropatija s gubit-

kom proteina i kongestivno srčano zatajenje, no tada je biokemijski nalaz urina uredan.

Dijagnozu NS je bitno postaviti u vrijeme i dijete što prije uputiti pedijatrijskom nefrologu kako ne bi došlo do akutnih komplikacija koje mogu biti i fatalne, a najznačajnije su hipovolemijski šok, tromboembolija i peritonitis (4). Na hipovolemiju upućuje oligourija, vrtoglavica i bolovi u truhu, a klinički anasarka uz tahikardiju, perifernu hipoperfuziju sa hladnim okrajinama, te hipotenzija.

Usljed masivne proteinurije gube se između ostalog i faktori koagulacije IX, XI i XII, antitrombin III, plazminogen, protein C i S, a dolazi do povišenja faktora V, VII, VIII, X, XIII, fibrinogena i alfa2-antiplazmina, te su pacijenti sa NS u hiperkoagulabilnom stanju i sklone tromboemboličkim komplikacijama. Tome svakako doprinosi i trombocitoza, te sklonost trombocita agregaciji. Simptomi tromboze i tromboembolije ovise o tome koji je organ zahvaćen. Kod duboke venske tromboze noge ista je otečena i bolna, uz šepanje. Kao dodatna komplikacija može nastati i embolija pluća na koju

nas upućuje tahidispneja i osjećaj pritiska u prsima uz nedostatak zraka. Makrohematurnija uz bolove u leđima, palpabilni bubreg sa porastom kreatinina i hipertenzijom pobuđuje sumnju na trombozu renalne vene, a glavobolja, povraćanje i poremećaj svijesti ili fokalni neurološki ispadi mogu biti simptom cerebralne venske tromboze (4).

Usljed proteinurije gube se IgG i faktor B alternativnog puta aktivacije komplementa koji je odgovoran za opsonizaciju bakterija. Supresiji imuniteta doprinosi i gubitak ceruloplazmina, proteina koji veže cink. Jedna od najtežih infekcija kod NS je bakterijski peritonitis na koji treba posumnjati u slučaju bolova u truhu sa febrilitetom, uz povraćanje i osjetljivost abdomena na palpaciju (4).

Podjela nefrotskog sindroma

Nefrotski sindrom se dijeli na primarni i sekundarni. Primarni ili idiopatski NS predstavlja 90% NS u djece od čega 85% pripada bolesti minimalnih promjena (eng. minimal change disease - MCD). Sekundarni NS je uzrokovan različitim infektivnim, tumorskim, multisistemskim, toksičnim, metaboličkim i nasljednim bolestima (3). U prošlosti se svakom djetetu sa NS radila biopsija bubrega jer se smatralo da je patohistološka dijagnoza bitna kako bi se predvidio odgovor na terapiju. Danas je poznato da su kod idiopatskog nefrotskog sindroma najčešće prisutne tri histološke varijante: bolest minimalnih promjena, fokalna segmentalna glomeruloskleroza i membranozna nefropatija, čija učestalost ovisi o dobi i etničkoj pripadnosti (5). Opće prihvaćen stav je da se dijete sa NS koje ima urednu bubrežnu funkciju i krvni tlak, nema značajnu hematuriju i ima uredan komplement započinje liječiti kortikosteroidima (6). Prema odgovoru na kortikosteroidnu terapiju NS se dijeli na steroid senzitivni (SSNS) i steroid rezistentni nefrotski sindrom (SRNS). Ta je podjela danas najznačajnija jer ima prognostičku vrijednost. Čak 80-90% idiopatskog NS će odgovoriti na inicijalnu steroidnu terapiju. Pacijenti koji odgovore na kortikosteroide najčešće ne progrediraju u kroničko bubrežno zatajenje, no 80% ih ima jedan ili više relapsa, a

50% od tih ima česte relapse što je bitno objasniti roditeljima već kod postavljanja dijagnoze. Suvremeni stavovi su da bi se biopsija bubrega trebala učiniti tek ako je pacijent rezistentan na kortikosteroidnu terapiju (7, 8). Biopsija bi bila ranije indicirana također u slučaju postupnog nastanka kao i dugotrajne proteinurije, makrohematurnije, hipertenzije, bubrežne insuficijencije, sniženog komplementa, prisutnog febriliteta, osipa i otoka zglobova kao i u djece koja su mlađa od 1 i starija od 11 godina. Kod ovih pacijenata nas korelacija kliničke slike sa patohistološkom dijagnozom može uputiti na sekundarni NS kod kojeg se pristupa različitim specifičnim protokolima imunosupresivnog liječenja (6-8).

Liječenje idiopatskog nefrotskog sindroma

Kao inicijalno liječenje NS započinje se sa prednizolonom u jednoj jutarnjoj dozi 60 mg/m²/dan (ili 2mg/kg/dan) do maksimalno 60 mg/dan kroz 4-6 tjedana, a nakon toga se nastavlja svaki drugi dan 40 mg/m² ili 1,5 mg/kg (maksimalno 40 mg svaki drugi dan) kroz 2-5 mjeseci u smanjujućoj dozi (9).

Potpuna remisija proteinurije u polovici djece postiže se za jedan tjedan, u 75% za dva tjedna, a u oko 90% za 4 tjedna. Djeca koja nisu odreagirala unutar 4 tjedna su se u prošlosti smatrala steroid rezistentnima (SR) (10). Prema suvremenim stavovima dijete sa NS se smatra steroid rezistentno ako nema odgovora na terapiju nakon 6 tjedana pune doze oralnih kortikosteroida svakodnevno ili nakon 12 tjedana ukupne terapije kortikosteroidima (9, 13). Neki autori u slučaju nereagiranja na kortikosteroide nakon 6 tjedana preporučuju kroz tri dana puls metilprednizolon 10 mg/kg svaki dan i tek tada, ako nema odgovora na terapiju, proglašavaju dijete steroid rezistentnim (11).

U slučajevima SRNS poželjno je učiniti gensku analizu kako bi utvrdili da li se radi o genski uzrokovanom NS, a nužno je učiniti i biopsiju bubrega prije odluke o izboru druge imunosupresivne i imunomodulatorne terapije (12).

Liječnici primarne zdravstvene zaštite trebaju znati što je potpuna, a što parcijalna remisija, što znači relaps proteinurije, a što relaps NS, te koje pacijente zovemo česti relapsi (engl. frequent relaps - FR), a koje smatramo steroid ovisnima (engl. steroid dependant - SD).

Pacijent je u kompletnoj remisiji kada je proteinurija manja od 4 mg/m²/dan kroz tri uzastopna dana, a u parcijalnoj remisiji ako je proteinurija 4-40 mg/m²/dan kroz tri uzastopna dana. Za bolesnika sa NS kažemo da ima relaps proteinurije ako je proteinurija veća od 4 mg/m²/dan barem jedan tjedan kod djece koja su bila u potpunoj remisiji, a relaps nefrotskog sindroma je kada je proteinurija >40 mg/m²/dan barem jedan tjedan kod djece koja su bila u potpunoj remisiji. Pod FR smatramo pacijente koji imaju dvije ili više epizoda NS u 6 mjeseci ili tri i više epizoda NS u godinu dana. Za pacijenta kažemo da je SD kada se relaps pojavi nakon smanjenja doze kortikosteroida ili nakon dva tjedna po ukidanju terapije (13).

Glavni prediktivni prognostički faktor u svim histološkim varijantama NS je odgovor proteinurije na terapiju. Stoga je kod NS glavna zadaća uvesti pacijenta u remisiju, održati remisiju, smanjiti učestalost relapsa, smanjiti proteinuriju, a sve u cilju prevencije progresije u kronično bubrežno zatajenje (14, 15).

Liječenje relapsa nefrotskog sindroma kortikosteroidima

Djeca sa NS koja odgovore na terapiju imaju 80-90% šanse imati jedan ili više relapsa. Polovica njih ima rijetke relapse, a ostali imaju česte relapse ili su ovisni o kortikosteroidima (16). Najvažniji indikator da li će netko biti FR je rani relaps nakon inicijalnog liječenja. Ostali rizični čimbenici su: broj relapsa unutar prvih 6 mjeseci nakon inicijalne terapije, mlađa dob, muški spol, prolongirano vrijeme do postizanja prve remisije, hematurija i infekcija kod prvog relapsa. Kod djece koja nemaju česte relapse, relaps se liječi prednizolonom 60 mg/m²/dan dok se ne postigne potpuna remisija 3 uzastopna dana, nakon čega se prelazi na prednizolon 40 mg svaki drugi dan još 4 tjedna (17). Kod djece koja su FR korti-

*Poliklinika za dječje bolesti Helena, Zagreb

Adresa za dopisivanje:
Prof. dr. sc. Andrea Cvitković Roić, dr. med.,
uži specijalista pedijatrijske nefrologije
Poliklinika za dječje bolesti Helena
10000 Zagreb, Svetice 36
E mail: andreack@workmail.com

kosteroidi u smanjujućoj dozi se daju duže vrijeme barem 3 mjeseca, a nekada se pacijent ostavlja na terapiji niskim dozama kortikosteroida svaki drugi dan (0,48 mg/kg/48h) kako bi ostao u remisiji, uz uvjet da nema jače izražene nuspojave (17). Znamo da su respiratorni infekt i druge infekcije trigger za relaps NS osobito kod djece sa FR ili SD SSNS. Stoga se u djece koja su već više puta imala relaps NS, a na terapiji su kortikosteroidom svaki drugi dan, tijekom pojave akutne infekcije savjetuje kortikosteroid primjenjivati svaki dan (17-19).

Nuspojave kortikosteroida

Liječnici koji prate djecu sa NS moraju dobro poznavati nuspojave kortikosteroidne terapije koje su ovisne o dozi i duljini trajanja liječenja. Najčešće su: supresija rada nadbubrežne žlijezde, razvoj kušingoidnog izgleda (engl. moon face, buffalo hump), akne, strije, debljina, arterijska hipertenzija i ateroskleroza, diabetes melitus, gastritis i ulkus, infekcije, katarakta, osteoporoza, aseptičke nekroze kostiju, miopatija, poremećaji ponašanja i nesanic, pseudotumor cerebri, zaostanak u linearnom rastu i druge (22).

Ostali lijekovi kod djece sa nefrotskim sindromom

Kod djece koja imaju FR i SD SSNS ili razviju nuspojave na kortikosteroide u terapiju se uključuju alkilirajući agensi: ciklofosfamid i klorambucil, levamisol, kalcineurinski inhibitori: ciklosporin i takrolimus, mikofenolatmofetil i rituksimab (9).

Alkilirajući agensi i levamisol

Ciklofosfamid se primjenjuje kod FR i SD SSNS, nakon što smo pacijenta uveli kortikosteroidima u remisiju, u dozi 2 mg/kg/dan kroz 8-12 tjedana sa maksimalnom kumulativnom dozom od 168 mg/kg. Pozitivni učinak lijeka je smanjenje rizika od relapsa i postizanje dugotrajne remisije sa boljim učinkom kod djece starije od 7,5 godina (23, 24). Kao njegova najčešća nuspojava navodi se hemoragični cistitis, zbog čega se tijekom njegove primjene preporučaju veće količine tekućine kao i lijekovi koji

reduciraju njegovo toksično djelovanje na epitel mjehura poput acetilcisteina i 2-merkaptotanesulfonata (MESNA). Ciklofosfamid toksično djeluje i na koštano srž uzrokujući leukopeniju i trombocitopeniju, te također može dovesti do lezije jetre, plućne fibroze i oštećenja srčanog mišića. Njegov najznačajniji toksičan učinak, povezan sa kumulativnom dozom lijeka, je kasnija sterilnost muške djece zbog indukcije aplazije germinalnog epitela kod visokih doza (22, 25).

Klorambucil se može primijeniti u dozi 0,1-0,2 mg/kg/dan kroz 8 tjedana (maksimalna kumulativna doza 11,2 mg/kg) umjesto ciklofosfamida, no ima veći rizik za toksične komplikacije na koštano srž, gonade kao i razvoj malignih bolesti (22, 26).

Levamisol je nedostupan u mnogim zemljama, a može se dati u dozi 2,5 mg/kg svaki drugi dan kroz 12-24 mjeseca kako bi se smanjila učestalost relapsa. Nuspojave su blage i rijetke poput leukopenije i mučnine, no relapsi su česti po izostavljanju terapije (22, 27, 28).

Kalcineurinski inhibitori

Ciklosporin je njihov najznačajniji predstavnik. Davanje se preporuča u dvije dnevne doze 4-5 mg/kg uz svakako monitoriranje njegove koncentracije u krvi. Ciklosporin se primjenjuje kroz 12-24 mjeseci ako postoji osjetljivost na njega (22). Česte nuspojave ciklosporina su nefrotoksičnost, hipertenzija, hipertrihoza, gingivalna hiperplazija, mučnina, povraćanje, hepatotoksičnost, intolerancija glukoze, hiperuricemija, hiperlipidemija, elektrolitske abnormalnosti poput hipomagnezemije, te hiperkalemija sa blagom acidozom, tremor, parestezije, glavobolja, muskuloskeletni bolovi, tromboemblijske komplikacije i povećan rizik za neoplazme (29-32). Takrolimus se široko koristi u Sjevernoj Americi zbog kozmetičkih nuspojave ciklosporina u FR i SD SSNS (33).

Mikofenolat mofetil (MMF):

Mikofenolatmofetil se primjenjuje u onoj skupini SD SSNS gdje postoje jače nuspojave kako na kortikosteroide tako i na ciklofosfamid i ciklosporin, u dozi

600 mg/m²/12 sati. Nuspojave nisu česte, a navode se leukopenija, mučnina, povraćanje, proljev, lezija jetre, plućna fibroza, infekcije (CMV, BK virus) te neoplazme (34, 35).

Rituximab

Rituximab se preporuča samo kod onih SD SSNS koji imaju kontinuirano učestale relapse unatoč optimalnoj kombinaciji kortikosteroida i ranije navedenih lijekova. Od nuspojave značajne su njegove akutne reakcije: febrilitet, mučnina, povraćanje, osip i bronhospazam, aritmije i hipotenzija. Kao kronična komplikacija navodi se duboka imunosupresija zbog limfopenije te sklonost sepsama i teškim oportunističkim infekcijama, a iskustva u liječenju NS sa njim osobito u djece su još ograničena (36-38).

Liječenje SRNS

Liječenje SRNS je težak zadatak za svakog nefrologa i često zahtjeva kombinacije različitih ranije navedenih imunosupresivnih i imunomodulatornih lijekova. Uz to su često potrebni i antihipertenzivi. Ukoliko bubrežna funkcija nije teže narušena najčešće se primjenjuju antihipertenzivi iz skupine ACE inhibitora koji osim što snižavaju tlak, snižavaju i proteinuriju, te na taj način djeluju renoprotektivno. Primjenjuju se također statini zbog jake hiperlipidemije, antiokoagulantni lijekovi kod izrazito niskih albumina < 20g/L uz nizak antitrombin III < 70% (9).

Praćenje pacijenta sa NS u primarnoj zdravstvenoj zaštiti

Nakon definicije svih pojmova vezanih za NS kao i osnovnih terapijskih protokola i nuspojava lijekova, važno je naglasiti što je bitno monitorirati kod pacijenata sa NS u primarnoj zdravstvenoj zaštiti.

Pacijenti koji su uvedeni u remisiju obično primaju visoke doze kortikosteroida ili drugih imunosupresivnih lijekova te stoga treba pomno pratiti razvoj svih mogućih nuspojave terapije kao i pojavu eventualnog relapsa bolesti. Bitno je uspostaviti kontinuirani kontakt s

pacijentom i nastaviti njegovu edukaciju o monitoriranju bolesti nakon otpusta iz bolnice. Roditeljima se savjetuje da svako jutro provjeravaju urin test trakom kako bi dijagnosticirali relaps na vrijeme prije pojave edema, započeli odgovarajuće liječenje, izbjegli prijem u bolnicu i komplikacije poput tromboembolije i sepsa (4).

U slučaju relapsa bitno je da roditelji svakodnevno u isto vrijeme i na isti način važu dijete kako bi vidjeli da li dolazi do retencije tekućine. Važno je mjeriti unos tekućine, diurezu kao i krvni tlak (16). Djeca sa NS izrazito su osjetljiva na infekcije te ih stoga treba uvijek naručivati na pregled sa zdravom djecom, a u slučaju bilo kakvog infekta ili febriliteta im se savjetuje da odmah dođu na pregled (4).

U slučaju neke akutne infekcije kod djece koja su već više puta imala relaps NS, savjetuje se da se doza kortikosteroida koja se daje svaki drugi dan, tijekom infekta primjenjuje svaki dan (17-19). Kada sumnjamo na relaps NS neizostavno je prvo provjeriti da li dijete redovito uzima propisanu terapiju, da li ima bilo kakve simptome akutne bolesti ili većeg stresa u školi, što su najčešći triggeri za relaps NS. Nakon toga potrebno je pregledati dnevnik kućnog praćenja proteina u urinu, tjelesne mase, unosa tekućine, diureze i krvnog tlaka. U kliničkom pregledu potrebno je fokusirati se na traženje edema i uzroka relapsa što je najčešće respiratorni infekt, zatim izmjeriti krvni tlak, puls, auskultirati srce i pluća, te učiniti palpaciju abdomena ne zaboravljajući na moguće teške komplikacije NS poput sepsa, peritonitisa, hipovolemijskog šoka i tromboze (4). Na temelju svega navedenog uz provjeru urina test trakom procjenjuje se da li je dijete potrebno uputiti u bolnicu.

Pacijenti koji su na kortikosteroidima pojačanog su apetita i skloni debljanju, te je potrebno provoditi savjetovanje o prehrani sa manje masnoća, kalorija i šećera. Također se preporuča prehrana sa manje soli zbog prevencije hipertenzije. Treba voditi računa o redovnoj fizičkoj aktivnosti kako bi se prevenirala miopatija, osteopenija i debljina (22). Bitno ih je pitati da li imaju zamućen vid

koji može uputiti u razvoj katarakte, te voditi računa o godišnjim pregledima okulista kod djece koja su dugo vremena na kortikosteroidima. Bolovi u želucu mogu biti simptom gastritisa i razvoja ulkusa, te svakako treba provjeriti da li primaju inhibitore protonske pumpe koji se preporučuju kod visokih doza kortikosteroida (22). Pitanja također trebaju biti usmjerena na bolove u mišićima i kostima, pojavu šepanja, glavobolje, nesanicu i promjena ponašanja.

Kod djece koja su dugo na kortikosteroidima za prevenciju i liječenje osteoporoze mogu se primijeniti kalcij, vitamin D i bisfosfonati. Bisfosfonati, koji su potentni inhibitori resorpcije kostiju, su najučinkovitija prva linija za povećanje mineralne gustoće kostiju i za smanjenje rizika od frakture (22). Vezano za nuspojave kortikosteroida laboratorijski treba pratiti šećer na tašte, krvnu sliku i jetrene enzime kao i masnoće.

Kod pacijenata koji su na ciklofosfamidu bitno je pratiti urin na eritrocituriju, uputiti pacijente da piju puno tekućine i kontrolirati im krvnu sliku primarno zbog leukopenije (25). Liječenje ciklosporinom zahtjeva redovito mjerenje krvnog tlaka, praćenje bubrežne funkcije i elektrolita, masnoća, mokraćne kiseline, amilaza i jetrenih enzima. Također je bitno redovito pratiti koncentraciju ciklosporina u krvi (29-32). Zbog gingivalne hiperplazije koja je sklona krvarenju bitna je higijena usne šupljine i redoviti pregledi stomatologa. Pacijenti na mikofenolat mofetilu imaju rjeđe nuspojave, no potrebno je pratiti krvnu sliku, funkciju jetre i pluća kao i pojavu eventualnih infekcija (34, 25). Kod liječenja rituksimabom svaki febrilitet treba ozbiljno shvatiti zbog duboke supresije B limfocita u tih pacijenata i sklonosti sepsama (36-38).

Ne smijemo zaboraviti da djeca koja imaju česte relapse proteinurijom gube i druge proteine uslijed čega zbog gubitka transferina pacijent može imati mikro-citnu anemiju rezistentnu na liječenje željezom. Zbog gubitka proteina koji vežu tiroksin, kortizol, inzulin i vitamin D možemo imati simptome nedostatka tih hormona (3).

Cijepljenje djece sa nefrotskim sindromom

Jedno od značajnih pitanja i dilema za primarne pedijatre kod djece koja boluju od nefrotskog sindroma je cijepljenje. Prema KDIGO smjernicama, kako bi se smanjio rizik od ozbiljnih infekcija, prvenstveno invazivne pneumokokne bolesti, preporuča se cijepljenje cjepivom protiv pneumokoka (13 valentnim konjugiranim cjepivom ili 23 valentnim polisaharidnim cjepivom sukladno lokalnim preporukama za imunizaciju) (39). Djeca se mogu cijepiti i kada su na visokim svakodnevnim dozama kortikosteroida i kada su na nižim dozama svaki drugi dan sa jednakim serološkim odgovorom, gdje antitijela perzistiraju barem 36 mjeseci nakon cijepljenja (40, 41). Također se preporuča godišnje cijepljenje protiv gripe kako bolesnika tako i bliskih kontakata (42, 43). Što se tiče živih cjepiva (ospice, mumps, rubela, varicela, rota virus) ona su kontraindicirana kod svih imunosupresivnih i imunomodulatornih lijekova (42, 43) i trebaju se odgoditi do onda kada je doza kortikosteroida ispod 1 mg/kg/dan ili 2 mg/kg svaki drugi dan, kada prođe barem tri mjeseca od primjene ciklofosfamida i klorambucila, te barem jedan mjesec od primjene ciklosporina, levamisola ili mikofenolatmofetila.

Infekcija varicelama kod djece sa nefrotskim sindromom koja su na imunosupresivima može biti životno ugrožavajuća. Cijepljenje je sigurno i preporuča se kod djece sa nefrotskim sindromom uključujući djecu na niskim dozama kortikosteroida svaki drugi dan (44). Ako dijete koje ima NS i prima imunosupresive dođe u kontakt sa varicelama ili herpes zosterom može primiti varicela zoster imunoglobulin (VZIG) unutar 72 sata, a ako se razvije bolest potrebno je uključiti aciklovir.

Zaključak

Uska suradnja i dobra komunikacija pedijatrijskog nefrologa sa pedijatrom u primarnoj zdravstvenoj skrbi, kao i kvalitetna i trajna edukacija roditelja i djece oboljele od nefrotskog sindroma, pozitivno utječu na redovito uzimanje terapije, pravovremeno prepoznavanje relapsa te sniženje učestalosti i težine kompli-

kacija bolesti ili dugotrajnog uzimanja imunosupresivnih i imunomodulatornih lijekova.

Autori izjavljuju da nisu bili u sukobu interesa.
Authors declare no conflict of interest.

LITERATURA

- Ehrich J. Guidelines for the management of nephrotic syndrome. Practical nephrology and clinical conferences handbook European society of paediatric nephrology 2002; 8-10.
- Niaudet P. Steroid-sensitive idiopathic nephrotic syndrome in children. U: Avner ED, Harmon WE, Niaudet P, Ur. Pediatric nephrology. Lippincott Williams and Wilkins, Baltimore 2004; 543-56.
- Batinić D. Bolesti glomerula (glomerulonefritis i slična stanja). In: Zergollern Lj i suradnici, editors. Pedijatrija. 1st ed. Naprijed, Zagreb; 1202-6.
- Edelfonti A, Lilova M. Complications of the nephrotic syndrome. U: Cochat P, Ur. ESPN handbook. Novartis Pharma AG, Basel 2002; 251-4.
- Catran DC et al. Cyclosporin in idiopathic glomerular disease associated with the nephrotic syndrome: Workshop recommendations 2007; 72: 1429-47.
- Davis ID, Oehlenschläger W, O'Riordan MA et al. Pediatric renal biopsy: should this procedure be performed in an outpatient setting? Pediatr Nephrol 1998; 12: 96-100.
- Niaudet P, Kenda R. Management of steroid responsive idiopathic nephrotic syndrome. U: Cochat P, Ur. ESPN handbook. Novartis Pharma AG, Basel 2002; 255-8.
- Fydryk J, Querfeld U. Idiopathic steroid resistant nephrotic syndrome. U: Cochat P, Ur. ESPN handbook. Novartis Pharma AG, Basel 2002; 259-62.
- Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Glomerulonephritis Work Group KDIGO Clinical Practice Guideline for Glomerulonephritis. Kidney Int, 2012; 2: 139-274.
- ISKDC (International study of kidney diseases in children) Minimal change nephrotic syndrome in children: deaths during the first 5 to 15 year of observation. Pediatrics 1984; 73: 1167-501.
- Meyrier A, Niaudet P. Minimal change and focal-segmental glomerular sclerosis. In Davison A, Cameron JS, Grunfeld JP et al. (eds) Oxford Textbook of Clinical Nephrology, Oxford University Press, Oxford. 2005; 3: 439-68.
- Niaudet P. Steroid-resistant idiopathic nephrotic syndrome in children. U: Avner ED, Harmon WE, Niaudet P, Ur. Pediatric nephrology. Lippincott Williams and Wilkins, Baltimore 2004; 557-73.
- Ponticelli C, Glassock RJ. Treatment of Primary Glomerulonephritis. 2.ed. Oxford University Press, 2009; 179-213.
- Troyanov S, Wall CA, Miller JA et al. Toronto Glomerulonephritis Registry Group: Idiopathic membranous nephropathy: definition et relevance of a partial remission. Kidney Int 2004; 66: 1199-205.
- Troyanov S, Wall CA, Miller JA et al. Focal and segmental glomerulosclerosis: definition and relevance of a partial remission. J Am Soc Nephrol 2005; 16: 1061-8.
- Tarshish P, Tobin JN, Bernstein J et al. Prognostic significance of the early course of minimal change nephrotic syndrome: report of the International Study of Kidney Disease in Children. J Am Soc Nephrol 1997; 8: 769-76.
- Noer MS. Predictors of relapse in steroid-sensitive nephrotic syndrome. Southeast Asian J Trop Med Public Health 2005; 36: 1313-20.
- Andersen RF, Thrane N, Noergaard K et al. Early age at debut is a predictor of steroid-dependent and frequent relapsing nephrotic syndrome. Pediatr Nephrol 2010; 25: 1299-304.
- Hodson EM, Knight JF, Willis NS et al. Corticosteroid therapy for nephrotic syndrome in children. Cochrane Database Syst Rev 2005; 1533.
- Abeyagunawardena AS, Trompeter RS. Increasing the dose of prednisolone during viral infections reduces the risk of relapse in nephrotic syndrome: a randomised controlled trial. Arch Dis Child 2008; 93: 226-8.
- Gulati A, Sinha A, Sreenivas V et al. Daily corticosteroids reduce infection-associated relapses in frequently relapsing nephrotic syndrome: a randomized controlled trial. Clin J Am Soc Nephrol 2011; 6: 63-9.
- Ponticelli C, Glassock RJ. Treatment of Primary Glomerulonephritis. 2. ed. Oxford University Press, 2009; 47-126.
- Kyrieleis HA, Levtchenko EN, Wetzels JF. Long-term outcome after cyclophosphamide treatment in children with steroid-dependent and frequently relapsing minimal change nephrotic syndrome. Am J Kidney Dis 2007; 49: 592-7.
- Azib S, Macher MA, Kwon T et al. Cyclophosphamide in steroid-dependent nephrotic syndrome. Pediatr Nephrol 2011; 26: 927-32.
- Wetzels JF. Cyclophosphamide-induced gonadal toxicity: a treatment dilemma in patients with lupus nephritis? Neth J Med 2004; 62: 347-52.
- Latta K, von Schnakenburg C, Ehrich JH. A meta-analysis of cytotoxic treatment for frequently relapsing nephrotic syndrome in children. Pediatr Nephrol 2001; 16: 271-82.
- Fu LS, Shien CY, Chi CS. Levamisole in steroid-sensitive nephrotic syndrome children with frequent relapses and/or steroid dependency: comparison of daily and every-other-day usage. Nephron Clin Pract 2004; 97: 137-41.
- Hafeez F, Ahmed TM, Samina U. Levamisole in steroid dependent and frequently relapsing nephrotic syndrome. J Coll Physicians Surg Pak 2006; 16: 35-7.
- 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: 2433-8.
- Ishikura K, Ikeda M, Hattori S et al. Effective and safe treatment with cyclosporine in nephrotic children: a prospective, randomized multicenter trial. Kidney Int 2008; 73: 1167-73.
- Filler G. How should microemulsified Cyclosporine A (Neoral) therapy in patients with nephrotic syndrome be monitored? Nephrol Dial Transplant 2005; 20: 1032-4.
- Kranz B, Vester U, Buscher 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: 581-6.
- Dotsch J, Dittrich K, Plank C et al. Is tacrolimus for childhood steroid-dependent nephrotic syndrome better than ciclosporin A? Nephrol Dial Transplant 2006; 21: 1761-3.
- Dorresteijn EM, Kist-van Holthe JE, Levtchenko EN et al. Mycophenolate mofetil versus cyclosporine for remission maintenance in nephrotic syndrome. Pediatr Nephrol 2008; 23: 2013-20.
- Afzal K, Bagga A, Menon S et al. Treatment with mycophenolate mofetil and prednisolone for steroid-dependent nephrotic syndrome. Pediatr Nephrol 2007; 22: 2059-65.
- Guignon V, Dallochio A, Baudouin V et al. Rituximab treatment for severe steroid- or cyclosporine-dependent nephrotic syndrome: a multicentric series of 22 cases. Pediatr Nephrol 2008; 23: 1269-79.
- Prytula A, Iijima K, Kamei K et al. Rituximab in refractory nephrotic syndrome. Pediatr Nephrol 2010; 25: 461-8.
- Chaumais MC, Garnier A, Chalard F et al. Fatal pulmonary fibrosis after rituximab administration. Pediatr Nephrol 2009; 24: 1753-5.
- Gorensek MJ, Lebel MH, Nelson JD. Peritonitis in children with nephrotic syndrome. Pediatrics 1988; 81: 849-56.
- Ulinski T, Leroy S, Dubrel M et al. High serological response to pneumococcal vaccine in nephrotic children at disease onset on high-dose prednisone. Pediatr Nephrol 2008; 23: 1107-13.
- Aoun B, Wannous H, Azema C et al. Polysaccharide pneumococcal vaccination of nephrotic children at disease onset-long-term data. Pediatr Nephrol 2010; 25: 1773-4.
- The Australian immunisation handbook. Australian Government Department of Health and Ageing, Office of Health Protection: Woden, ACT, 2008.
- American Academy of Pediatrics. Section 1: Active and passive immunization. In: Pickering LK, Baker CJ, Long SS, McMillan JA (eds). Red Book: 2006 Report of the Committee on Infectious Diseases, 27th edn. Elk Grove Village, IL, 2006; 1-103.
- Furth SL, Arbus GS, Hogg R et al. Varicella vaccination in children with nephrotic syndrome: a report of the Southwest Pediatric Nephrology Study Group. J Pediatr 2003; 142: 145-8.

Summary

MONITORING OF CHILDREN WITH NEPHROTIC SYNDROME IN PRIMARY CARE

A. Cvitković Roič, I. Palčić

Close cooperation between pediatric nephrologists and primary care physicians is essential to children with nephrotic syndrome to be well managed and monitored after the diagnosis, treatment and introduction into remission was achieved. It is important to recognize and prevent possible complications of the disease and the side effects of immunosuppressive and immunomodulatory drugs that used in the treatment of nephrotic syndrome. Primary care pediatricians have the first contact with the patient and it is important that they are familiar with the features of the disease, current therapeutic protocols, ways of monitoring of children with nephrotic syndrome and side effects of the drugs. It is also important to know which vaccines are recommended in these patients and why, how to approach the acute infectious diseases which are the most common causes of relapse, to detect relapse on time and make the indication for referral of the child to the hospital.

Descriptors: NEPHROTIC SYNDROME, CHILDREN, PRIMARY CARE

Primljeno/Received: 15. 3. 2015.
Prihvaćeno/Accepted: 26. 3. 2015.