

Çocuklukta idyopatik nefrotik sendrom ve tedavi yöntemleri

Idiopathic nephrotic syndrome of the childhood and its treatment

Abdullah Şakarcan¹

Özet

Çocuklukta görülen idyopatik nefrotik sendrom kronik glomerüler bir hastalıktır. Bu hastalığın tedavisinde öncelik, hastalığı remisyona sokarak proteinüri ve ödemin ortadan kalkmasını sağlamaktır. Vakaların çoğunda ana neden minimal lezyon hastalığıdır (MLH). Hastaların büyük çoğunluğu kortikosteroide cevap verir. Steroide hassas nefrotik sendrom genellikle prognozu iyi olan bir hastalıktır; vakaların %80'i ergenlik çağına yaklaştıkça kendiliğinden düzelir. Hastalığın sık tekrarlayan tiplerinde steroidlerin yan etkilerinden korunmak için steroid dışı tedaviler de gerekir. Bu amaçla kemoterapötik siklofosamid, bağışıklık baskılayıcı siklosporin ve bir immünomodülatör olan levamisol kullanılır. Başarı oranları değişken olan bu ilaçların da kendilerine özgü yan etkileri vardır.

Anahtar sözcükler: Nefrotik sendrom, çocuk, pediatri.

Summary

Idiopathic nephrotic syndrome is a chronic glomerular disorder seen in childhood. The first objective in the management of this disorder is to induce remission to resolve proteinuria and edema. In these cases the most common cause is minimal change disease (MCD). The majority of patients respond to corticosteroid therapy. Steroid sensitive nephrotic syndrome usually has good prognosis and 80% of cases go into remission by puberty. The frequently relapsing nephrotic syndrome requires other treatment options. The purpose of these treatments is to induce remission and to provide steroid sparing effect. These agents include cancer agents like cyclophosphamide, transplant medication like cyclosporin, and immunomodulators like levamisole. The success with these medications is variable and their side effect profiles are unique.

Key words: Nephrotic syndrome, children, pediatrics.

Normal idrar yüksek molekül ağırlıklı proteinleri içermez. Glomerül süzgeci ve bazal membran büyük moleküllerin kandan filtrata sızmasını engeller. İdyopatik nefrotik sendrom, glomerül bazal membranındaki bozukluk sonucu oluşan aşırı protein kaybı, buna bağlı olarak kandaki albüminin azalması, hiperkolesterolemi ve ödemle belirlenen klinik tablodur.

İdyopatik nefrotik sendromlu çocuklarda yapılan Uluslararası Çocuklarda Böbrek Hastalıkları (ISKDC) çalışması, vakaların %60-85'inde patolojinin minimal lezyon hastalığı (MLH) olduğunu ortaya koymuştur. Aynı çalışmada, geri kalan vakalarda görülen patolojiler fo-

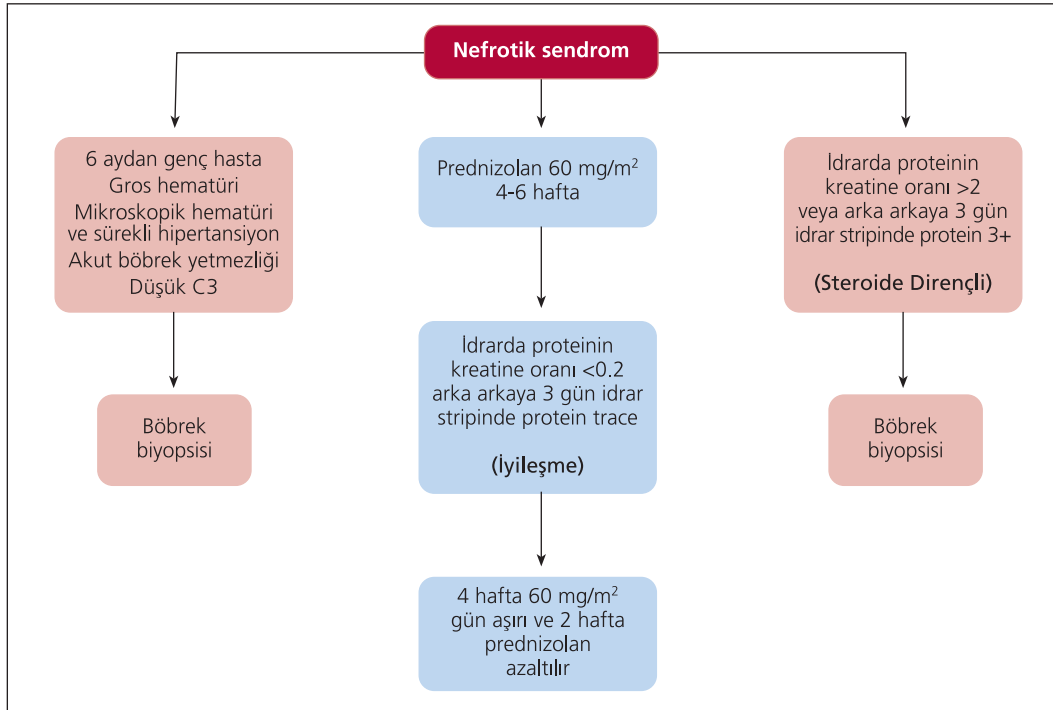
kal segmental glomerüloskleroz (FSGS), membranoproliferatif glomerülonefrit ve membranöz nefropatidir.¹ Bu hastalıklardan FSGS'in sıklığı 1990'lı yıllara kadar sabit kalmıştır.^{2,3} Son on yılda bu tablonun değiştiği görülmektedir. Yapılan değişik çalışmalarda FSGS'in 1990 sonrası sıklığının 1990 öncesine göre iki kat arttığı belirlenmiştir. Bonilla-Felix ve arkadaşları² da FSGS sıklığının 1990 öncesi %23'ten 1990 sonrasında %47'ye çıktığını bildirmiştir. Bu eğilimi destekleyen başka bir çalışmaya göre, son 20 yılda, FSGS sıklığı yılda 100.000'de 0.37'den 100.000'de 0.94'e çıkmıştır.⁴

Çocuklarda idyopatik nefrotik sendromun nedeni bilinmemektedir. Çalışmalar, primer nedenin, T-hücreli bağışıklıktaki bir bozukluğun glomerüler podositlerde hasara yol açması olabileceğini düşündürmektedir. Özellikle T hücreli immün sistemin Th2 ayağının salgıladığı bazı sitokinlerin podositlere etki ettiği ileri sürülmüş, fakat bunun neden mi yoksa bağlantılı bir sonuç mu olduğu anlaşılamamıştır. Çocuklardaki idyopatik nefrotik sendromun steroid ya da siklosporin gibi bağışıklığı baskılayan ilaçlara cevap vermesi, sendromun, bağışıklık sistemi kaynaklı olabileceği savını güçlendirmiştir. Buna karşılık, podositlerin ve endotelial hücrelerin glukokortikoid reseptörü oluşturabilmesi de steroidlere cevabı açıklayabilir.⁵ Son yıllarda, glomerül bazal membran anatomisinin ana parçalarından podositi oluşturan proteinleri belirleyen genlerin mutasyonları da idyopatik nefrotik sendromun nedenleri arasında sayılmaktadır. Nefrin, podosin ve CD2AP bu yapıyı bozulmuş proteinlere örnektir. Bu proteinleri belirleyen genlerin mutasyonları steoride dirençli nefrotik sendrom ve ailevi FSGS ile ilişkilendirilmiştir.⁶ Şu ana kadar yapılan çalışmalar bu mutasyonların tedaviye cevap eğilimini tam anlamıyla göstermese de, steroidde dirençli vakalarda bu mutasyonların taranması önerilmektedir.

Türkiye’de yapılan bir çalışmada, sporadik steroidde dirençli nefrotik sendromlu çocukların %24’ünde NPHS2 (podosin) gen mutasyonuna rastlanmıştır. Mutasyonlu nefrotik sendromlu hastalarda böbrek yetersizliği gelişme riskinin iki kat fazla olduğu bildirilmektedir.⁷

Tedavi

MLH’li hastaların %80’inde ve FSGS’lilerin %20’sinde 4 haftalık 60 mg/m²’ye prednizolon tedavisiyle proteinüri kaybolur. Hastalar günde bir kez ya da üçe bölünerek verilen prednizolonla düzelir. Uluslararası Çocuk Böbrek Hastalıkları Çalışması’nda MLH’li çocukların %75’i ilk 2 haftada prednizolona cevap vermiştir.¹ Arbeitsgemeinschaft für Pediatriche Nephrologie çalışmasına göre,⁸ nefrotik sendromun ilk atağında 6 hafta 60 mg/m²/gün prednizolon ile sonrasında 4 hafta 40 mg/m²/gün aşırı prednizolon uygulamasıyla, hastalığın bir yıl içinde tekrarlama şansı %36 iken, kısa süreli tedavide bu oranın %62’ye çıktığı bulunmuştur (Şekil 1). Prednizolon, çocuğun idyopatik nefrotik sendromunun tedavisinde etkili olsa da ciddi yan etkiler taşır. Bu yan et-



Şekil 1. Nefrotik sendromda tedavi yaklaşımları.

kilerden obezite, kılınma, kan basıncı artışı ve psikolojik bozukluklar genellikle düzelebilir. Strialar ve katarakt ise tedavi kesildikten sonra da düzelmez.⁸

Sık Tekrarlayan ve Steroide Bağımlı Nefrotik Sendrom

Steroide cevap veren nefrotik sendrom vakalarının %60'ının beş ya da daha fazla kez tekrarladığı gözlenmiştir. Bu hastalar günlük ve gün aşırı düşük doz prednizon (1 ya da 0.5 mg/kg/gün) ile tedavi edilir, alevlenmelerde kullanılabilir en düşük doz bulunmaya çalışılır. Bu hastalarda uzun süreli steroid kullanımının getirdiği obezite, kemik erimesi ve kan basıncı artışı görülür. Uzun süreli steroid tedavisinde büyüme geriliği gelişebilir. Gün aşırı steroid tedavisi yan etkileri azaltır.⁸ Sık tekrarlayan ve steroide bağımlı hastalar için ortak bir tedavi şekli yoktur.

Alkilleyici kemoterapötik ajanlar 1950'den beri kullanılmaktadır. Sık tekrarlayan nefrotik sendromda; (ilk atağın başarılı tedavisini, 6 ayda 2 ya da daha çok, ya da 1 yılda 4 ya da daha çok sayıda atak izlediğinde) siklofosfamid, steroidden daha uzun remisyon sağlar.⁹ Siklofosfamid (2.0-2.5 mg/kg/gün) ya da klorambusil (0.2 mg/kg), 8 ya da 12 hafta süreyle kullanılır.¹⁰ Klorambusil epilepsiyi tetikleyebildiğinden genellikle siklofosfamid tercih edilir. Siklofosfamid, ayda bir intravenöz yolla verilebilse de, bu uygulamanın, oral tedaviye üstünlüğü ispatlanmamıştır.¹¹ Siklofosfamid gonadlar üzerinde toksik etki gösterdiğinden, eskisi gibi, prednizon dozunu azaltmak için kullanımı önerilmemektedir.¹²

Çoğunlukla organ naklinde kullanılan siklosporin, steroide hassas nefrotik sendromda da steroid dozunu azaltmak için kullanılmıştır. Siklosporinin nefrotik sendrom tedavisindeki etkinliğinin %85 olduğu bildirilmiştir.¹³ Literatürde, siklosporinin günlük gozu 5 mg/kg, kullanma süresi ise genellikle 1 ya da 2 yıl olarak bildirilmiştir. Siklosporin tedavisinde, genellikle, kan düzeyinin 50-120 ng/ml olması hedef alınır. Siklosporinin uzun kullanımına en büyük engel nefrotoksik olmasıdır. Hastaların %40'ı düşük doz steroide ihtiyaç duyar.¹⁴

Levamisol immünomodülatör etkileri olan bir parazit ilacıdır. Günde 2.5 mg/kg levamisol, sık tekrarlayan nef-

rotik sendromlu çocuklarda alevlenmeleri azaltır. Öteki ilaçlara göre yan etkileri çok daha azdır; karaciğer bozuklukları, agranülositoz gibi yan etkiler çok nadir gelişir. Bu ilacın karşılaştığı en büyük problem ABD gibi ülkelerde ekonomik olmadığı için üretimin durdurulması ya da çok sınırlı üretilmesidir.¹⁵

Steroide Dirençli İdyopatik Nefrotik Sendrom

FSGS hastalarının %20'sini 8 haftalık yüksek doz steroide cevap verenler oluşturur. 8. haftanın sonunda tedaviye dirençli vakalarda steroid kullanımı konusunda ortak bir yaklaşım bulunmamaktadır. Bu grupta yapılan bir meta-analize göre steroide dirençli nefrotik sendromlu çocukların %30'u siklofosfamide cevap verir. Bu hastalarda, aylık intravenöz siklofosfamid kullanımının oral kullanıma göre daha etkili olduğu ve yan etkilerinin daha az olduğu gösterilememiştir.¹⁶ Birçok merkezde, siklosporin, siklofosfamiden sonra, ikinci sırada tercih edilir.^{17,18} Siklosporinin kullanıldığı randomize bir çalışmada, steroide dirençli vakaların %12'sinde hastalık tamamen, %70'inde ise kısmen iyileşmiştir.¹⁸ Bugüne kadar, FSGS'de kullanılan en etkili yöntem, yüksek doz intravenöz metilprednizon tedavisidir. Mendoza Protokolü'ne göre, ayrıca siklofosfamid gibi alkilleyici ilaçlar da kullanılır.¹⁹ Bu protokol, yüksek yan etki profiline sahip olmasına rağmen, FSGS, sıklıkla böbrek yetersizliğine yol açtığı için, yine de, tercih edilmektedir.

Plazmaferez ya da immünoabsorpsiyon yöntemleri (var olduğu tahmin edilen bir toksinin kandan uzaklaştırılması için) ya da mikofenilat ve sirolimus gibi organ nakil ilaçları kullanılan diğer yöntemlerdir. Bu tedavilerin prospektif çalışmalarda test edilmesi gerekmektedir.^{20,21} Anjiyotensin konverting enzim inhibitörleri ve anjiyotensin II reseptör blokerleri FSGS'de özellikle hipertansiyon tedavisi için tercih edilir. Bu ilaçlar, idarla atılan proteini azalttıkları gibi fibrozu tetikleyen transforme edici büyüme faktörü betayı inhibe eder (TGF Beta). Bu ilaçlar aynı zamanda normal kan basıncı olan FSGS hastalarında da, hayvan çalışmalarında gözlenen böbrek koruyucu etkilerine dayanılarak, kullanılmaya başlanmıştır.²²

Kaynaklar

1. A report of the International Study of Kidney Disease in Children. Nephrotic syndrome in children: prediction of histopathology from clinical and laboratory characteristics at time of diagnosis. *Kidney Int* 1978; 13: 159-65.
2. Bonila-Felix M, Parra C, Dajani F. Changing patterns in the histology of idiopathic nephrotic syndrome in children. *Kidney Int* 1999; 55: 1885-90.
3. Srivasta T, Simon SD, Alon UA. High incidence of focal segmental glomerulosclerosis in nephrotic syndrome of childhood. *Pediatr Nephrol* 1999; 13: 13-8.
4. Birk PE. The not-so-minimal lesions of the idiopathic nephrotic syndrome of childhood. *Kidney Int* 2007; 71: 284-5.
5. van den Berg JG, Weening JJ. Role of the immune system in the pathogenesis of idiopathic nephrotic syndrome. *Clin Sci (Lond)* 2004; 107: 125-36.
6. Del Rio M, Frederick K. Evaluation and management of steroid-unresponsive nephrotic syndrome. *Curr Opin Pediatr* 2008; 20: 151-6.
7. Berdeli A, Mir S, Yavaşcan Ö ve ark. NPHS2 (podocin) mutations in Turkish children with idiopathic nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol* 2007; 22: 2031-40.
8. Ehrich JH, Brodehl J. Long versus standard prednisone therapy for initial treatment of idiopathic nephrotic syndrome in children. Arbeitsgemeinschaft für Pediatriche Nephrologie. *Eur J Pediatr* 1993; 152: 357-61.
9. Kemper MJ, Altrogge H, Ludwig K, Timmermann K, Muller-Wiefel DE. Unfavorable response to cyclophosphamide in steroid-dependent nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol* 2000; 14: 772-5.
10. 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.
11. Gulati S, Pokhariyal S, Sharma RK. Pulse cyclophosphamide therapy in frequently relapsing nephrotic syndrome. *Nephrol Dial Transplant* 2001; 16: 2013-7
12. Rivkees SA, Crawford JD. The relationship of gonadal activity and chemotherapy-induced gonadal damage. *JAMA* 1988; 2123-5.
13. Dorresteijn EM, Kist-van Holthe JE, Levchenkon EN, Nauta J, Hop WC, van der Heijden AJ. Mycophenolate mofetil versus cyclosporine for remission maintenance in nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol* 2008; 2013-20.
14. Gregory MJ, Smoyer WE, Sedman A. Long-term cyclosporine therapy for pediatric nephrotic syndrome: a clinical and histologic analysis. *J Am Soc Nephrol* 1996; 7: 543-9.
15. Boyer O, Moulder JK, Grandin L, Somers MJ. Short- and long-term efficacy of levamisole as adjunctive therapy of childhood nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol* 2008; 23: 575-80.
16. Bagga A, Gulati A, Gulati S, Nehta KP, Vijayakumar M. Indian Society of Pediatric Nephrology. Management of steroid resistant nephrotic syndrome. *Indian Pediatr* 2009; 46: 35-47.
17. Lieberman KV, Tejani A. A randomized double-blind placebo controlled trial of cyclosporine in steroid-resistant idiopathic focal segmental glomerulosclerosis in children. *J Am Soc Nephrol* 1996; 7: 56-63.
18. Ponticelli C, Rizzoni G, Edefonti A. A randomized trial of cyclosporine in steroid-resistant idiopathic nephritic syndrome. *Kidney Int* 1993; 43: 1377-84.
19. Mendoza SA, Tune BM. Treatment of childhood nephritic syndrome. *J Am Soc Nephrol* 1992; 3: 889-94.
20. Ghiggeri GM, Musante L, Candiano G ve ark. Protracted remission of proteinuria after combined therapy with plasmapheresis and anti-CD20 antibodies/cyclophosphamide in a child with oligoclonal IgM and glomerulosclerosis. *Pediatr Nephrol* 2007; 22: 1953-6
21. Lama G, Luongo I, Pisticelli A, Salsano ME. Enalapril: antiproteinuric effect in children with nephrotic syndrome. *Clin Nephrol* 2000; 53: 432-6.
22. Aros C, Remuzzi G. The renin-angiotensin system in progression, remission and regression of chronic nephropathies. *J Hypertens* 2002; 45-53.

Geliş tarihi: 31.07.2008

Kabul tarihi: 02.01.2009

Çıkar çakışması:

Çıkar çakışması bildirilmemiştir.

İletişim adresi:

Prof. Dr. Abdullah Şakarcan
Chief, Division of Pediatric Nephrology
Thomas Jefferson University
AI DuPont Hospital for Children
Wilmington, Delaware, USA
e-posta: abdullahsakarcan@hotmail.com