



Pregled | Review

# Nefrotski sindrom u dječjoj dobi i nove preporuke o njegovom liječenju

## Nephrotic syndrome in children and new treatment recommendations

Marijan Saraga<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Klinika za dječje bolesti, Medicinski fakultet Sveučilišta u Splitu, Klinički bolnički centar Split

### Ključne riječi

NEFROTSKI SINDROM,  
DJECA,  
KORTIKOSTEROIDI,  
IMUNOSUPRESIVI

### Keywords

NEPHROTIC SYNDROME,  
CHILDREN,  
CORTICOSTEROIDS,  
IMMUNOSUPPRESSIVES

**SAŽETAK.** Nefrotski sindrom (NS) je je najčešća glomerulska bolest u dječjoj dobi, iako je njegova incidencija 2–7/100 000 djece na godinu. NS se može podijeliti prema dobi pojavljivanja, mogućem pojavljivanju u članova obitelji, mogućem pojavljivanju u sklopu sindroma, prema tome da li zahvaća samo bubreg ili nastaje u sklopu neke bolesti. Prema patohistološkom nalazu NS također može biti podijeljen na bolest minimalnih promjena, fokalnu segmentalnu glomerulosklerozu, difuznu mezangijsku proliferaciju i IgM nefropatiju. U ovom radu analiziramo aktualne smjernice o vođenju i liječenju djece s NS.

**SUMMARY.** Nephrotic syndrome (NS) is the most frequent glomerular disease in the childhood with incidence of 2–7/100000 children/year. NS can be divided regarding the age of occurrence, possible familiar appearance, whether it is a part of certain syndrome or comes alone, whether it affects the kidney only or it appears together with other diseases. According the pathohistological characteristics, NS can be divided in minimal change disease, focal segmental glomerulosclerosis, diffuse mesangial sclerosis, and IgM nephropathy. In this article we discuss actual guidelines for the management and therapy of NS.

Nefrotski sindrom (NS) je najčešća glomerulska bolest u dječjoj dobi, iako je njegova incidencija 2–7/100 000 djece na godinu<sup>1</sup>. Obilježen je neprimjerenom propusnošću glomerulske filtracijske barijere za proteine plazme s posljedičnom masivnom proteinurijom, koja je uglavnom selektivna, različitim stupnjevima hipoalbuminemije i hiperlipidemije. Kako gubitak proteina uzrokuje smanjen koloidno-osmotski tlak plazme, NS je uvijek praćen i pojavom edema. Proteinurija najčešće prelazi 40 mg/m<sup>2</sup>/dan ili 50 mg/kg/dan, a omjer proteina i kreatinina je >2 mg/mg. Koncentracija serumskih proteina u NS je obično <50 g/L, albumina <25 g/L<sup>2,3</sup>. Osim vidljivih edema, bolesnici s NS su skloni nastupu hipovolemije i šoka, kao i akutnog bubrežnog zatajenja, ako se odmah ne započne s liječenjem. Pacijenti oboljeli od NS su skloni tromboemboliji, infekcijama, poremećajima metabolizma kalcija, smanjenom rastu, manjku hormona štitnjače, anemiji otpornoj na liječenje željezom, poremećajima metabolizma bakra<sup>4–10</sup>. (tablica 1)

### Podjela NS

NS se može podijeliti na više načina, ovisno o aspektu proučavanja NS:

- prema dobi pojavljivanja dijelimo ga na NS nastao u prvoj godini života (kongenitalni i rani dojenjački) i NS nastao nakon prve godine života.
- NS može biti obiteljski, ako se javlja u više članova jedne obitelji

- Sindromični, ako se javlja kao sastavnica nekog sindroma
- Primarni NS, odnosno onaj koji uglavnom zahvaća bubreg
- Sekundarni NS, odnosno onaj koji nastaje u sklopu neke bolesti

NS također može biti podijeljen prema obilježjima patohistološkog nalaza na:

- Bolest minimalnih promjena, engl. Minimal Change Disease (MCD)
- Fokalnu segmentalnu glomerulosklerozu (FSGS)
- Difuznu mezangijsku proliferaciju
- IgM nefropatiju<sup>11</sup>.

### Patogeneza NS

Patogeneza NS je različita i nedovoljno poznata, ali svi procesi koji se događaju u bubregu dovode do proteinurije i razvoja slične kliničke slike. Za sada se čini da u patogenezi nefrotskog sindroma, ako izuzmemo nasljedne i sekundarne oblike bolesti značajnu ulogu u stvaranju patološke propusnosti filtracijske barijere ima aktivacija T-limfocita, iako je u posljednje vrijeme dokazano i međudjelovanje celularne i humoralne

#### ✉ Adresa za dopisivanje:

Prof. dr. Marijan Saraga, dr. med., <https://orcid.org/0000-0002-6855-163X>  
Klinika za dječje bolesti, Medicinski fakultet Sveučilišta u Splitu,  
Klinički bolnički centar Split, e-pošta: [msaraga@kbsplit.hr](mailto:msaraga@kbsplit.hr)

TABLICA 1. DEFINICIJA PROTEINURIJE NEFROTSKOG RAZMJERA I NJEZINIH POJAVNIH OBLIKA, KAO I TUMAČENJE NALAZA TEST TRAKE.  
TABLE 1. THE DEFINITION OF NEPHROTIC RANGE PROTEINURIA AND ITS CLINICAL MANIFESTATIONS, AS WELL AS THE EXPLANATION OF THE DIP-STICK RESULTS.

Definicije pojmova	Vrijednosti proteinurije
Proteinurija nefrotskog razmjera	omjer protein/kreatinin >2 g/g (ili 200 mg/mol ili >3+ na test traki u prvom jutarnjem ili 24-satnom urinu
NS: proteinurija nefrotskog razmjera i hipoalbuminemija	(serumski albumin <30 g/L) ili prisutnost edema kada nije moguće dobiti nalaz serumskih albumina
Potpuna remisija	omjer protein/kreatinin u prvom jutarnjem ili 24-satnom urinu je <200 mg/g (ili 20 mg/mmol) ili negativan nalaz na test traki
Parcijalna remisija	omjer protein/kreatinin u prvom jutarnjem ili 24-satnom urinu je >200 mg/g, ali <2g/g (ili >20 i <200 mg/mol) i ako je serumski albumin >30 g/L
Relaps	ponovna pojava proteinurije nefrotskog razmjera. U djece se relaps obično dijagnosticira test trakom, kada su vidljiva 3+ tijekom 3 dana
Tumačenje nalaza test trake	negativno: 15–<30 mg/dl, trag: 15–<30 mg/dl, 1+: 30–<100 mg/dl, 2+: 100–<300 mg/dl, 3+: 300–<1000 mg/dl, 4+: >1000 mg/dl

TABLICA 2. DEFINICIJE TIPOVA NEFROTSKOG SINDROMA, KAO I NJIHOVOG ODGOVORA NA KORTIKOSTEROIDNO I IMUNOSUPRESIVNO LIJEČENJE.

TABLE 2. DEFINITIONS OF TYPES OF NEPHROTIC SYNDROMES, AND THEIR RESPONSES TO CORTICOSTEROIDS AND IMMUNOSUPPRESSIVE THERAPY.

Naziv NS	Definicija
Steroid osjetljivi NS (steroid sensitive NS, SSNS)	potpuna remisija nakon 4 tjedna liječenja prednisonom ili prednisolonom u standardnim dozama
Rijetko relapsirajući NS (Infrequent relapsing NS)	<2 relapsa u 6 mjeseci ili <4 relapsa u jednoj godini ili u periodu od 12 mjeseci
Često relapsirajući NS (Frequent Relapsing NS, FRNS)	>2 relapsa u 6 mjeseci ili >4 relapsa u jednoj godini ili u periodu od 12 mjeseci
Steroid ovisni NS (Steroid dependent NS, SDNS)	dva uzastopna relapsa za vrijeme liječenja prednisonom ili prednisolonom (ili na punoj dozi ili tijekom snižavanja iste) ili u periodu od 15 dana nakon prestanka liječenja
Steroid rezistentni NS (SRNS)	nedostatak potpune remisije tijekom 4 tjednog liječenja prednisonom ili prednisolonom u standardnim dozama
Kasni odgovor na liječenje (Late responder)	potpuna remisija tijekom 6 tjedana
Kalcineurin inhibitor odgovarajući SRNS (CNI responding SRNS)	parcijalna remisija nakon 6 mjesečnog liječenja ili potpuna remisija nakon 12 mjesečnog liječenja kalcineurinskim inhibitorima u standardnoj dozi
Kalcineurin inhibitor rezistentni SRNS (CNI resistant SRNS)	odsutnost parcijalne remisije nakon 6 mjesečnog liječenja kalcineurinskim inhibitorima u standardnoj dozi
SRNS rezistentan na sve lijekove (multi-drug resistant SRNS)	odsutnost potpune remisije nakon 12 mjeseci liječenja s dva različita lijeka koji štede kortikosteroide
Sekundarni SRNS	prethodno steroid senzitivni pacijent čiji je sljedeći relaps prestao reagirati remisijom na kortikosteroidne lijekove u standardnim dozama

imunosti, što je u konačnici potvrđeno imunosupresivnim lijekovima koji imaju djelovanje na celularnu i humoralnu imunost<sup>3</sup>.

### Odgovor na imunosupresivno liječenje

Prema odgovoru na imunosupresivne lijekove obojeli od NS se mogu podijeliti na nekoliko sljedećih skupina:

- *Steroid senzitivni nefrotski sindrom (eng. Steroid Sensitive Nephrotic Syndrome, SSNS)*, koji dobro

odgovara na peroralno ili intravensko liječenje kortikosteroidnim lijekovima.

- *Brzo relapsirajući NS (eng. Frequent Relapsing Nephrotic Syndrome, FRNS)*, koji brzo recidivira
- *NS ovisan o kortikosteroidnim lijekovima (eng. Steroid-dependent Nephrotic Syndrome, SDNS)*
- *NS koji je rezistentan na kortikosteroidne lijekove (eng. Steroid-resistant Nephrotic Syndrome, SRNS)<sup>12,13</sup>. (tablica 2)*

Kako bi se standardizirao pristup NS i poboljšala učinkovitost u liječenju NS osnovana je KDIGO (Kid-

ney Disease: Improving Global Outcomes) – neprofitna organizacija koja ima cilj poboljšati ishode bubrežnih bolesti u bolesnika pomoću sustavnih analiza dostupne literature iz polja nefrologije, čiji program praćenja obuhvaća i NS<sup>14</sup>.

Prema iskustvima Radne skupine za NS Europskog društva za dječju nefrologiju (ESPN), postoji značajna varijabilnost pristupa idiopatskom NS glede liječenja pa čak i glede definicija pojedinih oblika NS u mnogim europskim državama i klinikama pa se ukazuje potreba za uniformiranjem temeljnih pojmova vezanih za definicije i liječenje NS u djece, a KDIGO ulaže napore kako bi se standardi pristupa i liječenja ujednačili, čemu se pridružilo i Njemačko društvo za pedijatrijsku nefrologiju (GPN)<sup>14–16</sup>.

### Prognoza NS

Prognoza bolesti za djecu oboljelu od NS uglavnom je vezana za odgovor na početno liječenje i učestalost relapsa bolesti tijekom prve godine nakon liječenja. Stoga, biopsija bubrega uglavnom nije potrebna na početku bolesti i obično je rezervirana za djecu s rezistencijom na liječenje ili na atipični klinički tijek bolesti<sup>14</sup>.

### Principi liječenja NS i procjena njegove učinkovitosti

Uzročno liječenje NS je moguće samo u sekundarnim NS, imunosupresivno i simptomatsko liječenje moguće je u primarnim NS, dok su nasljedni oblici NS uglavnom rezistentni na kortikosteroidno i imunosupresivno liječenje, stoga se liječe samo simptomatski.

KDIGO analizira rezultate prema kvaliteti dokaza u četiri stupnja (A, B, C, D). Stupanj A predstavlja visoki stupanj dokaza temeljen na sustavnom pregledu randomiziranih kontroliranih studija (RCT) s uvjerenjem da istinski učinak leži blizu procijenjenog učinka. Stupanj B predstavlja umjereni stupanj dokaza, temeljen na individualnim RCT, čiji je istinski učinak vjerojatno blizu procijenjenog učinka, ali s mogućnošću da je on i bitno različit. Stupanj C predstavlja nizak stupanj dokaza, temeljen na opservacijskim studijama, čiji istinski učinak može biti bitno drugačiji od procijenjenog. Stupanj D je vrlo nizak stupanj dokaza, temeljen na malim serijama slučajeva, čija je procjena učinka vrlo nesigurna i često je daleko od istine.

Jačina preporuke po KDIGO-u ima dvije razine preporuka. Razina 1 znači „Preporučamo“ (ako je kvaliteta dokaza visoka da je intervencijski učinak jasno veći nego štetni učinci i Razina 2, što znači „Sugeriramo“ (ako su dokazi slabije kvalitete pa ostaju neke nesigurnosti i kompromisi između koristi i štete). KDIGO-ve preporuke i sugestije za liječenje djece sa SDNS su temeljene na najboljoj praksi<sup>14</sup>.

### Imunosupresivno liječenje NS

Obično oko 85% djece s NS dobro odgovori na liječenje peroralnim kortikosteroidnim lijekovima u trajanju od 4–6 tjedana, a ostalih 15% ne odgovori na takvo liječenje, čak i uz dodatnu intravensku primjenu metilprednisolona pa takav NS zovemo SRNS<sup>15,16</sup>.

### Preporuke za početno liječenje NS u djece

U početku bolesti se preporuča davati oralne kortikosteroidne lijekove tijekom 8 tjedana (4 tjedna davati svaki dan, zatim 4 tjedna svako drugi dan) ili 12 tjedana (6 tjedana svaki dan i 6 tjedana svaki drugi dan).

Preporučene doze su:

Prednisolon 60 mg/m<sup>2</sup>/d ili 2 mg/kg/d (najviše 60 mg/d) tijekom 4 tjedna, zatim svaki drugi dan davati prednison ili prednisolon 40 mg/m<sup>2</sup> ili 1,5 mg/kg (najviše 50 mg) tijekom 4 tjedna ili

Prednisolon 60 mg/m<sup>2</sup>/d ili 2 mg/kg/d (najviše 60 mg/d) tijekom 6 tjedana, zatim svaki drugi dan davati prednison ili prednisolon 40 mg/m<sup>2</sup> ili 1,5 mg/kg (najviše 50 mg) tijekom 6 tjedana<sup>14</sup>. Njemački terapijski postupnik se razlikuje u najvećoj dnevnoj dozi, koja bi po njihovoj preporuci trebala iznositi 80 mg/d<sup>15</sup>.

### Preporuke za prevenciju relapsa NS

Za djecu s FRNS i SDNS, koja momentalno uzimaju kortikosteroidne lijekove svaki drugi dan ili su prestali s uzimanjem istih, preporuča se dati 0,5 mg/kg kortikosteroidnih lijekova dnevno tijekom epizode infekcije gornjih dišnih putova i drugih upala tijekom 5–7 dana sa svrhom smanjenja rizika od relapsa<sup>14</sup>.

### Preporuke za liječenje relapsa NS

Liječenje relapsa NS temelji se na svakodnevnom davanju oralnih kortikosteroidnih lijekova u dozi od 60 mg/m<sup>2</sup>/d ili 2 mg/kg/d (najviše 60 mg/d) do pojave remisije i 3 dana nakon remisije

Zatim je potrebno nastaviti oralne kortikosteroidne lijekove u dozi od 40 mg/m<sup>2</sup>/d ili 1,5 mg/kg/d (najviše 50 mg/d) svaki drugi dan slijedeća 4 tjedna<sup>14</sup>.

Njemački terapijski postupnik preporuča najveću dnevnu dozu kortikosteroida od 80 mg/d<sup>15</sup>.

Djeci s FRNS ili SDNS koja nemaju znakove toksičnosti kortikosteroidne terapije može se ova shema liječenja primijeniti u svakom slijedećem relapsu bolesti, djeci koja imaju znakove ozbiljne toksičnosti kortikosteroidne terapije i nuspojave iste, mogu se dati kortikosteroidni lijekovi svako drugi dan u dozi od 0,5 mg/kg/d u svrhu prevencije relapsa bolesti.

### Nuspojave kortikosteroidnih lijekova

Nuspojave kortikosteroidnih lijekova su dobro poznate i uključuju pretilost, arterijsku hipertenziju,

osteoporozu, smanjen linearni rast, adrenalnu supresiju, kušingoidni izgled, strije, glaukom, kataraktu, diabetes mellitus i psihičke poremećaje.

Djeci s FRNS SDNS koja razviju ozbiljne nuspojave na kortikosteroidne lijekove preporučuje se uzimati lijekove koji štede kortikosteroide, radije nego ukinuti liječenje ili nastaviti liječenje samo kortikosteroidnim lijekovima.

Bilo bi dobro da bolesnici budu u remisiji prije nego se započne liječenje lijekovima koji štede kortikosteroide. Za navedenu svrhu služe: ciklofosamid, levamisol, mikofenolat mofetil (MMF), rituximab ili kalcineurinski inhibitori (CNI). Usporedno davanje kortikosteroida je preporučljivo više od 2 tjedna nakon uključenja lijekova koji štede kortikosteroide<sup>14</sup>.

Odabir lijeka koji šteti kortikosteroide ovisi o raspoloživosti lijeka, nuspojavama, pacijentovom odabiru i želji da uzima odabrani lijek.

### Doze lijekova koji štede kortikosteroide

Oralni *ciklofosamid* se daje u dozi od 2–2,5 mg/kg/d tijekom 8–12 tjedana (najveća kumulativna doza je 150–170 mg/kg). Treba napomenuti da ciklofosamid ne bi trebalo davati prije nego bude postignuta remisija pomoću kortikosteroidnih lijekova. Također treba znati da se drugi ciklus ciklofosamida ne bi trebao dati zbog mogućih negativnih nuspojava. Za vrijeme trajanja liječenja potrebno je kontrolirati kompletnu krvnu sliku jednom tjedno zbog moguće pojave jače leukopenije i supresije rada koštane srži. Ukoliko se to dogodi, potrebno je smanjiti dozu ili ukinuti terapiju<sup>12,14</sup>. Njemački terapijski postupnik više ne preporuča korištenje ciklofosamida kao lijeka koji šteti kortikosteroide, osim u rijetkim pojedinim slučajevima FRNS ili SDNS, ako drugi lijekovi s manje nuspojava ne postignu učinak, dok se ostali lijekovi koji štede kortikosteroide koriste u sličnim dozama i za slične indikacije uz napomenu da ciklosporin ima blagu prednost pred takrolimusom<sup>15</sup>.

Oralni *levamisol* se daje u dozi od 2–2,5 mg/kg svako drugi dan (najveća doza je 150 mg), ali optimalni protokoli nisu još utvrđeni. Preporučeno je davati ga bar 12 mjeseci. Tijekom liječenja treba kontrolirati kompletnu krvnu sliku i jetrene enzime svaka 2–3 mjeseca, kao i ANCA svakih 3–6 mjeseci. Terapiju treba prekinuti ukoliko se pojave ANCA, kožni osip ili agranulocitoza. Zadržavanje male doze glukokortikoida u dane kada bolesnik ne prima levamisol može biti dobro u nekih bolesnika<sup>12,14</sup>.

Oralni *mikofenolat mofetil* se daje u početnoj dozi od 1200 mg/m<sup>2</sup>/d podijeljeno u 2 dnevne doze tijekom najmanje 12 mjeseci jer se u većine djece pojavi relaps nakon prestanka liječenja. U slučaju slabijeg odgovora na terapiju, doza bi mogla biti povećana na maksimal-

nu dozu od 1800 mg/m<sup>2</sup>/d, iako nema puno iskustva u liječenju s višom dozom u djece sa SSNS<sup>12,14</sup>.

*Rituximab* se daje i intravenskim putem u dozi od 375 mg/m<sup>2</sup> jednom do četiri puta, ovisno o učinku supresije na CD20. Upotrebljava se najčešće u skupini bolesnika koji imaju FRNS unatoč optimalnim dozama kortikosteroida i lijekovima koji štede kortikosteroide ili u onih koji imaju ozbiljne nuspojave liječenja. Prije samog liječenja *rituximabom* treba provjeriti serologiju na hepatitis B i kvantiferonski test na tuberkulozu. Također je potrebno provjeriti razinu IgG prije i nakon liječenja *rituximabom* kako bi u slučaju ozbiljne infekcije po potrebi indicirali nadomještanje imunoglobulina. Tijekom liječenja potrebno je postići da B stanice budu <1% od svih limfocita. *Rituximab* je učinkovitiji i sigurniji u djece starije od 6–8 godina<sup>12,14</sup>.

*Ciklosporin A* se daje u dozi od 3–6 mg/kg/d u dvije dnevne doze tijekom najmanje 12 mjeseci, obzirom da većina djece dobiju relaps nakon prestanka liječenja. Kako je resorpcija individualna, potrebno je pratiti koncentraciju lijeka u krvi (poželjna koncentracija je 60–150 ng/ml). Nuspojave ovise o veličini doze i vremenom se povećavaju<sup>12,14</sup>.

*Takrolimus* se daje u dozi od 0,1–0,2 mg/kg/d, podijeljeno u 2 dnevne doze. Lijek treba dozirati da se postigne razina u serumu od 4–8 ng/ml. Propisuje se obično bolesnicima s jakim kozmetičkim nuspojavama *ciklosporina*<sup>12,14</sup>.

### Liječenje SRNS

Liječenje SRNS je veliki izazov za liječnike, obzirom na heterogenost etiologije, česti izostanak remisije na standardne imunosupresivne doze lijekova, toksičnost lijekova, povećanu učestalost infekcija i tromboembolija, kao i pojave krajnjeg stupnja bubrežne bolesti (engl. End Stage Renal Disease, ESRD)<sup>19</sup>. Do danas, na žalost, nema sustavnih preporuka, razvijenih na temelju dokaza za dijagnozu i liječenje djece sa SRNS, osim dijela preporuka KDIGO-vih postupnika za bubrežne bolesti i radne skupine IPNA, koja je utemeljena u prosincu 2018. godine s ciljem razvoja praktičnih preporuka za dijagnozu i liječenje djece s SRNS<sup>13,14</sup>.

SRNS nije jedna bolest i nema jedan uzrok. Do sada je poznato 80-tak gena čije mutacije rezultiraju SRNS-om<sup>13</sup>. Stoga postoji potreba za genetičkim testiranjem kod postojanja SRNS, kongenitalne i rane dojenačke forme NS, sindromičnih oblika NS, pozitivne obiteljske anamneze na postojanje SRNS ili FSGS jer je poznato da genski oblici NS rijetko odgovaraju na imunosupresivno liječenje. Stoga možemo djelovati imunosupresivnim lijekovima samo na neke SRNS, a na ostale možemo djelovati samo simptomatski.

U histološkoj podlozi SRNS najčešće se nalaze FSGS, MCD i difuzna mezangijska skleroza<sup>17,18</sup>. Ono što je do

sada dokazano je da su kombinacije imunosupresivnih lijekova najčešće učinkovitije od monoterapije. Preporučuje se uporaba ciklosporina ili takrolimusa.

Ponekad nije moguće postići remisiju CNI lijekovima, kao ni ostalim lijekovima (tablica 2). Tada ne preostaje ništa drugo, nego bolesnika liječiti simptomatski<sup>13</sup>.

U stanjima proteinurije i ustrajne arterijske hipertenzije najčešće se u SRNS kao *simptomatska terapija* propisuju inhibitori angiotenzin-konvertirajućih enzima (engl. Angiotensin Converting Enzyme Inhibitors, *ACE-inhibitori*) ili inhibitori angiotenzinskih receptora 2 (engl. Angiotensin Receptor Blockers, *ARB*). Prednost imaju lijekovi koji se ne metaboliziraju preko bubrega kao što je *ramipril*, iako se upotrebljava i *enalapril*. Pri tome treba biti oprezan i ne započinjati liječenje ili treba prestati s liječenjem, ako se bolesnik nalazi u IV. stupnju kronične bubrežne bolesti ili ima akutnu insuficijenciju bubrega, cirkulacijski šok, hiperkalijemiju ili često povraćanje i proljev<sup>13</sup>. U adolescentica treba osigurati provođenje kontracepcije u svrhu izbjegavanja mogućeg teratogenog učinka inhibitora renin-angiotenzin-aldosteronskog sustava (engl. Renin-Angiotensin-Aldosterone System, *RAAS*)<sup>13</sup>.

### Prva linija imunosupresivnog liječenja u SRNS

Kao prva linija liječenja SRNS preporučaju se CNI (*ciklosporin* ili *takrolimus*) uz postupno snižavanje doza kortikosteroida tijekom 6 mjeseci. Ukoliko GFR padne ispod 30 ml/min/1,7m<sup>2</sup>, pojavi se akutna bubrežna insuficijencija ili nekontrolirana arterijska hipertenzija, tada se preporuča prekid ili odgoda liječenja pomoću CNI. Preporučeno je praćenje razina ciklosporina ili takrolimusa u krvi jednom tjedno dok se ne postigne zadovoljavajuća razina, zatim svakih 1–3 mjeseca. Preporučeno je također liječenje u trajanju od minimalno 6 mjeseci, kako bi se utvrdio odgovor na terapiju. Ako se za to vrijeme ne postigne bar parcijalna remisija, preporučeno je terapiju prekinuti, a ako se parcijalna remisija postigne, preporuča se nastaviti terapiju bar 12 mjeseci. Ako se postigne potpuna remisija, tada se terapija održava na najnižoj razini koja omogućava održavanje remisije. Ipak, u nekim se slučajevima preporuča ukinuti terapiju nakon 12–24 mjeseca, kako bi se smanjio rizik od nefrotoksičnog učinka terapije.

Također se preporuča prekid liječenja s CNI i kortikosteroidima ukoliko se utvrdi monogenetski uzrok bolesti. Ako liječenje pomoću CNI iz bilo kojeg razloga nije moguće, tada se preporuča liječenje *ciklofosfamidom* i *kortikosteroidima*. Također je potrebno upoznati roditelje s mogućim negativnim nuspojavama liječenja<sup>13</sup>.

Ukoliko se u djeteta s SRNS razvije CKD s GFR <30 ml/min/1,7 m<sup>2</sup> tada bi bilo bolje preporučiti *MMF*

nego CNI zbog manjeg rizika za nefrotoksičnost tijekom uporabe *MMF*. U bolesnika koji su postigli punu remisiju na CNI, nakon 12 mjeseci se preporuča razmisliti o mogućem prelasku na *MMF*.

### Indikacije za biopsiju bubrega

Biopsija bubrega je indicirana ako se NS pojavi u starosti od iznad 12 godina života, u djece u koje postoji SRNS ili prestanak odgovora na kortikosteroidne lijekove tijekom relapsa SSNS, u slučajevima kada postoji visoki stupanj sumnje na neku drugu bubrežnu ili sustavnu bolest, primjerice makroskopsku hematuriju, sustavni vaskulitis, hipokomplementemiju i sl.

Biopsija je indicirana i u slučajevima akutne bubrežne insuficijencije već kod prve pojave NS, koja nije u svezi s hipovolemijom, kao i u slučajevima postupnog smanjenja bubrežne funkcije u djece na dugotrajnom liječenju kalcineurinskim inhibitorima (2 do 3 godine).

Potreba za rebiopsijom bubrega u bolesnika sa SRNS javlja se ukoliko se zamijeti neobjašnjivi pad GFR ili nagli porast proteinurije tijekom praćenja te za praćenje moguće nefrotoksičnosti CNI i u bolesnika koji su primali CNI duže od 2 godine ili u slučajevima kada se uvodi liječenje s CNI po drugi put<sup>13</sup>.

### Druga linija liječenja bolesnika sa SRNS

Ako u bolesnika nije postignuta bar parcijalna remisija, tada se može razmotriti moguća uporaba *rituximaba* s namjerom reduciranja CD19 stanica na <1%. *Rituximab* ne bi trebao biti propisan ako bolesnik ima tuberkulozu, hepatitis B ili C infekcije. U slučaju nedjelotvornosti *rituximaba*, razmatraju se mogućnosti provođenja vantjelesnog pročišćavanja krvi kao što su izmjene plazme, imunoadsorpcija ili lipidna afereza<sup>13</sup>.

### Dodatne mjere za smanjenje simptoma bolesti i kontrolu edema

U tu svrhu je potrebno izbjegavati veći unos soli, balansirati, ali ne i reducirati unos tekućine. Diuretici se daju u edematoznih bolesnika samo u slučaju da nemaju smanjen volumen plazme, tahikardiju, hipotenziju, oliguriju, rizik za trombozu i akutno bubrežno zatajenje. U drugom slučaju se preporuča davanje 20%–25% *humanih albumina* 0,5–1 g/kg tijekom 4–8 sati zajedno s *furosemidom* na sredini ili kraju infuzije u dozi od 1–2 mg/kg i.v.

### Preporuke za život bolesnika s SRNS

Bolesniku se preporučaju tjelesne aktivnosti i zdrava prehrana, primjereno stupnju njegove kronične bubrežne bolesti.

Rutinski se antibiotska profilaksa ne preporučuje u bolesnika s SRNS, osim u slučajevima kada je bolesnik

na terapiji *rituximabom*, kada se propisuje profilaksa *co-trimoxazolom*.

U djece s SRNS cijepljenje se preporučuje, posebice za pneumokokne, meningokokne infekcije, kao i za *Haemophilus influenzae* i, ako je moguće, za varicella-zoster virus. Također se preporuča godišnje cijepljenje protiv gripe. Preporuča se cijepljenje prema nacionalnim smjernicama živim atenuiranim cjepivima u imunokompromitiranih bolesnika. Živa cjepiva se ne bi trebala davati bolesnicima s SRNS koji se liječe imunosupresivnim lijekovima.

U djece s SSNS i urednom razinom D vitamina suplementacija nije potrebna, ali se u slučajevima FRNS i SDNS i znane deficijencije D vitamina koštana redukcija može prevenirati oralnim davanjem kalcija i D vitamina. Ponekad se u bolesnika sa SRNS mora nadomještati tiroksin u situaciji da pacijent ima hipotireozu, koja se u ovoj bolesti očekuje zbog gubitka transportnog proteina za tiroksin<sup>13</sup>.

#### LITERATURA

1. Andolino TP, Reid-Adam J. Nephrotic syndrome. *Pediatrics*. 2015;36:117.
2. Boyer O, Tory K, Machuca E, Antignac C. Idiopathic Nephrotic Syndrome in Children: Genetic Aspects. U: Avner ED, Harmon WE, Niaudet P, Yoshikawa N, Emma F, Goldstein SL. *Pediatric Nephrology*. New York, Dordrecht, London: Springer-Verlag; 2016;806–37.
3. Niaudet P, Broyer O. Idiopathic Nephrotic Syndrome in Children: Clinical Aspects. U: Avner ED, Harmon WE, Niaudet P, Yoshikawa N, Emma F, Goldstein SL. *Pediatric Nephrology*. New York, Dordrecht, London: Springer-Verlag, 2016;840–82.
4. Thauber MAE, Salcedo JR, Chan JCM. Hyperlipidemia in childhood nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol*. 1993;7: 559–66.
5. Lilova MI, Velkovski IG, Velichov NI. Bud-Chiari syndrome and inferior vena cava thrombosis in a neonate child. *Pediatr Nephrol*. 2000;14:412–5.
6. Reid CID, Marsh IM, Clark G. Nephrotic syndrome in childhood complicated by the life threatening pulmonary oedema. *Br Med J*. 1996;312:36–8.
7. Sagripanti A, Barsotti G. Hypercoagulability, intraglomerular coagulation and thromboembolism in nephrotic syndrome. *Nephron*. 1995;70:271–81.
8. Hoyer PF, Gonda S, Barthels M, Krohn HP, Brodehl J. Thromboembolic complications in children with nephrotic syndrome. *Acta Paediatr Scand*. 1986;75:804–10.
9. Cameron JS. The nephrotic syndrome: management, complications and pathophysiology. U: Davison AM, Cameron JS, Grunfeld JP i sur. *Oxford Textbook of Clinical Nephrology*. Oxford University Press, Oxford 1997;461–92.
10. Krensky A, Ingelfinger JR, Grupe WE. Peritonitis in childhood nephrotic syndrome 1970–1980. *Am J Dis Child*. 1982;136: 732–6.
11. Saraga M. Nefrotski sindrom iza prve godine života. *Paediatr Croat*. 2008;52(Supl 1):142–54.
12. Zotta F, Vivarelli M, Emma F. Update on the treatment of steroid-sensitive nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol*. 2022; 37:303–14.
13. Trautmann A, Vivarelli M, Samuel S, Gipson D, Sinha A, Schaefer F i sur. IPNA clinical practice recommendations for the diagnosis and management of children with steroid-resistant nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol*. 2020; 35:1529–61.
14. KDIGO 2021 clinical practice guideline for the management of glomerular diseases. *Kidney International*. 2021;100:s1–s276.
15. Ehren R, Benz MR, Brinkkotter PT, Dötsch J, Eberl WR, Gellermann J i sur. Pediatric idiopathic steroid-sensitive nephrotic syndrome: diagnosis and therapy-short version of the updated German best practice guideline (S2e)-AWMF register no. 166-001, 6/2020. *Pediatr Nephrol*. 2021;36: 2971–85.
16. Deschênes G, Vivarelli M, Peruzzi L; ESPN Working Group on Idiopathic Nephrotic Syndrome. Variability of diagnostic criteria and treatment of idiopathic nephrotic syndrome across European countries. *Eur J Pediatr*. 2017;176(5):647–54.
17. Lombel RM, Gipson DS, Hodson EM. Treatment of steroid-sensitive nephrotic syndrome: new guidelines from KDIGO. *Pediatr Nephrol*. 2013;28(3):415–26.
18. Tullus K, Webb H, Bagga A. Management of steroid-resistant nephrotic syndrome in children and adolescents. *Lancet Child Adolesc Health*. 2018;2(12):880–90.
19. Noone DG, Iijima K, Parekh R. Idiopathic nephrotic syndrome in children. *Lancet*. 2018; 392:61–74.