

NEFROTSKI SINDROM IZA PRVE GODINE ŽIVOTA

MARIJAN SARAGA*

Nefrotski sindrom (NS) iza navršene prve godine života najčešće je po svom karakteru sporadičan i idiopatski, iako rjeđe može biti obiteljski, sindromičan i sekundaran. Definiran je proteinurijom, hipoproteinemijom, hipoalbuminemijom, hiperlipidemijom i edemima. Uzroci i patogeneza NS su različiti, često nepoznati. Pojačana propusnost kapilarnog zida glomerula može biti rezultat disfunkcije T limfocita, ali i njegovih submikroskopskih strukturalnih, genski uvjetovanih promjena. Iako se očituju sličnom kliničkom slikom, razlikuju se po trajanju simptoma, njihovoj učestalosti i po odgovoru na liječenje kortikosteroidnim (KS) lijekovima. Histološka podloga NS je različita. Danas uglavnom prevladavaju 4 glavne patohistološke slike NS (NS minimalnih promjena, fokalna segmentalna glomeruloskleroza, difuzna mezangijska proliferacija i IgM nefropatija). Iako patohistološka slika često određuje kliničku sliku i terapijski pristup, postoji veliko područje preklapanja koje relativizira značaj histološke slike NS. Zbog svega navedenog kliničaru je najuputnije podijeliti NS na one koji su osjetljivi na liječenje KS lijekovima i na one koji su na njih rezistentni, bez obzira na histološku podlogu. Tek u slučajevima neodgovaranja na KS bilo bi dobro učiniti biopsiju bubrega, ali i genske analize. Osim KS danas se u imunološkom liječenju NS koriste alkilirajući agensi (ciklofosamid, klorambucil i azatioprin), ciklosporin, levamisol, rituximab. Često se koriste i kombinacije navedenih lijekova. U simptomatske svrhe koriste se infuzije plazme, humanih albumina, diuretici i antihipertenzivi. Posebno mjesto zauzimaju tzv. renoprotektivni lijekovi (ACE inhibitori i inhibitori receptora angiotenzina 2) koji nespecifično i učinkovito smanjuju proteinuriju. U djece s NS se provodi čitav niz mjera kako bi se smanjile moguće komplikacije NS (higijensko dijetetske mjere, cijepljenje po posebnom programu, antikoagulantno liječenje, antilipemično liječenje i sl.). Kako liječenje NS može imati čitav niz ozbiljnih nus pojava ponekad je važno ocijeniti korist i štetu nastalu liječenjem. Također je važno izvijestiti roditelje o svim aspektima prirodnog tijeka i liječenja NS, kako bi se uz njihov pristanak ono moglo i provoditi.

Deskriptori: NEFROTSKI SINDROM, DJECA, MINIMALNE PROMJENE, FOKALNA SEGMENTALNA GLOMERULOSKLEROZA, DIFUZNA MEZANGIJSKA PROLIFERACIJA, KORTIKOSTEROIDNO LIJEČENJE

Nefrotski sindrom iza prve godine života

Nefrotski sindrom (NS) koji nastaje u prvoj godini života najčešće je genski uvjetovana skupina bolesti, iako rjeđe može biti i sporadičan, sekundaran i sindromičan (1). Iza prve godine života NS je najčešće sporadičan, bez točno znanog uzroka, rjeđe je obiteljska pojava, sindromičan i sekundaran (2). NS je definiran proteinurijom $>40 \text{ mg/m}^2/\text{sat}$ ili $>1,66 \text{ g/1,73 m}^2/\text{dan}$, hipoproteinemijom (kon-

centracija serumskih proteina $<50 \text{ g/L}$) i hipoalbuminemijom (koncentracija serumskog albumina $<25 \text{ g/L}$), hiperkolesterolemijom i edemima (3, 4).

Patofiziologija nefrotskog sindroma

Patofiziologija nefrotskog sindroma je i danas vrlo teško razumljiva. Čini se da je najčešće vezana uz abnormalnosti funkcije T limfocita, iako mogu biti uključeni i drugi mehanizmi. Također možemo tvrditi da postoje sličnosti i razlike u patofiziologiji nastanka među različitim histološkim slikama nefrotskog sindroma (5).

Laboratorijski nalazi u NS

U urinu postoji proteinurija $>50 \text{ mg/kg/dan}$ ili $>40 \text{ mg/m}^2/\text{sat}$. Kako je u mlađe djece teško sakupiti 24-satni urin,

tada se za mjerenje proteinurije uzima odnos proteina i kreatinina u urinu ili albumina i kreatinina u urinu (normalne vrijednosti su 200-400 mg/mmol). U 20% bolesnika može se u sedimentu urina pojaviti mikroskopska hematurija, masna tjelešca i hijalini cilindri. Natrij je u urinu jako nizak (1-2 mmol/dan) kao rezultat retencije natrija. U serumu su proteini plazme sniženi ($<50 \text{ g/L}$) uz snižene albumine ($<25 \text{ g/L}$). Elektroforeza serumskih proteina ukazuje na smanjen udjel albumina i gama globulina te povećan udjel alfa2 i beta globulina. IgG i IgA su smanjeni, dok su IgM povećani. Kolesterol i trigliceridi su povećani, kao i neki lipoproteini (LDL, VLDL) dok je HDL čak i snižen. Serumski natrij je obično nizak zbog kompenzatorno pojačanog izlučivanja ADH. Ukupni kalcij je obično nizak zbog hipoalbuminemije,

*KBC Split, Klinika za dječje bolesti
Sveučilište u Splitu, Medicinski fakultet

Adresa za dopisivanje:
Prof. dr. sc. Marijan Saraga
Klinički bolnički centar Split
Klinika za dječje bolesti
21000 Split, Spinčićeva 1
E-mail: msaraga@kbsplit.hr

dok je ionizirani kalcij uredan (6, 7). Hemoglobin je povećan samo u slučajevima hemokoncentracije. Broj trombocita je obično povećan. Fibrinogen i čimbenici koagulacije V, VII, VIII i IX su povišeni, dok su AT III heparin kofaktor i čimbenici XI i XII smanjeni (6).

Temeljem svega navedenog možemo zaključiti da dijete s nefrotskim sindromom pojačano gubi albumine i gama globuline, IgG, AT III, čimbenike koagulacije XI i XII, lipoprotein HDL, globulin za vezanje vitamina D, insulin-like growth factor I i II, tireoglobulin, transferin, ceruloplazmin, protein koji veže kortisol, proteine koji vežu lijekove, faktor B (kofaktor C3b segmenta kompleksa), a pojačano nakuplja alfa₂ i beta globuline te IgM, kolesterol, trigliceride, lipoproteine (LDL, VLDL), čimbenike koagulacije I, II, V, VII, VIII i XIII (4, 6). Neravnoteža navedenih tvari u krvi može rezultirati: edemima, cirkulacijskim šokom, akutnim zatajenjem bubrežne funkcije, hiperkoagulabilnošću krvi (tromboembolijskim komplikacijama), sklonošću infekcijama, pothranjenošću te kardiovaskularnom bolešću prouzročenu hiperlipidemijom (8).

Nastanak edema u NS

Intersticijski edemi u nefrotskom sindromu su uobičajeni. Često su masivni te na njih otpada i do 30% tjelesne težine. Nastaju zbog pada koloidno-osmotskog tlaka u serumu uslijed gubitka proteina bubregom, posljedične retencije natrija zbog aktivacije renin-angiotenzin-aldosteron sustava, aktivacije antidiuretskog hormona te zbog promjena unutrašnjih svojstava kapilarne endotelne filtracijske barijere (5, 9).

Nastanak hipovolemije, šoka i akutnog bubrežnog zatajenja u NS

Padom koloidno-osmotskog tlaka u krvnim žilama gubi se tekućina iz krvnih žila u vanžilne prostore. Na taj način nastupi nagli pad cirkulacijskog volumena, hipoperfuzija bubrega s posljedičnim akutnim zatajenjem bubrega. Hipovolemija može nastati i zbog agresivnog liječenja diureticima, infekcija, tubulointersticijskog edema i tubulskih

proteinskih cilindara, kirurških zahvata, bilateralne venske tromboze, nefrotoksičnosti antibiotika i drugih lijekova (8).

Nastanak hiperlipidemije u NS

Pojačana sinteza kolesterola, triglicerida i lipoproteina u jetri i smanjena razgradnja lipoproteina zbog smanjene aktivnosti lipoprotein lipaze te smanjena aktivnost receptora za LDL doprinose značajnoj hiperlipidemiji u djece s NS, posebice u one koja su rezistentna na liječenje kortikosteroidima. U serumu se značajno povećavaju razine kolesterola, triglicerida, VLDL i LDL, dok razine HDL mogu biti i smanjene, jer se HDL pojačano gubi mokraćom (10).

Sklonost tromboemboliji u NS

Djeca s nefrotskim sindromom su izrazito sklona patološkom zgrušavanju krvi. Čak oko 1,8% - 4% djece s nefrotskim sindromom doživi tromboemboličnu komplikaciju (6, 11-14). Predisponirajući čimbenici su: hemokoncentracija, hiperviskoznost krvi, povećane razine F I, II, V, VII, VIII i XIII, zatim pojačano gubljenje urinom AT III, F XI i XII. Proteini S i C su u serumu sniženi. Također je zapažena trombocitoza, pojačana agregabilnost trombocita, smanjena fibrinoliza i hiperlipidemija, koje doprinose tromboemboličnim komplikacijama (6, 15). Sklonost tromboemboliji dodatno povećavaju infekcije, uporaba diuretika, mirovanje, dehidracija uslijed smanjenog pijenja, venepunkcija te možda i kortikosteroidi (8). Posebno su tromboemboliji sklono bolesnici čije su vrijednosti serumskog albumina <20 g/L i čija je proteinurija >10 g/L.

Sklonost infekcijama u NS

Sklonost infekcijama povećava niska razina IgG, koja nastaje zbog njegove slabe sinteze, zatim gubitak faktora B urinom, koji je zapravo kofaktor C3b koji ima veliku ulogu u opsonizaciji bakterija, posebice streptokoka pneumonije (16).

Prisutnost ostalih poznatih poremećaja vezanih za NS

U djece s NS pojačano se gubi globulin koji veže D vitamin pa mogu nastati poremećaji u metabolizmu kalcija. Manjak insulin-like growth factora I i II moga bi doprinijeti svim ostalim čimbenicima koji u djece s NS utječu na smanjen rast (17). Manjak tireoglobulina mogao bi utjecati na smanjen rast i znakove hipotireoze (6). Manjak transferina vjerojatno je odgovoran za pojavu anemije rezistentne na liječenje željezom (8). Gubljenje ceruloplazmina može prouzročiti poremećaje u metabolizmu bakra. Gubljenjem proteina koji veže kortizol ili proteina koji vežu razne lijekove može doći do brže ekskrecije tih tvari iz organizma (15).

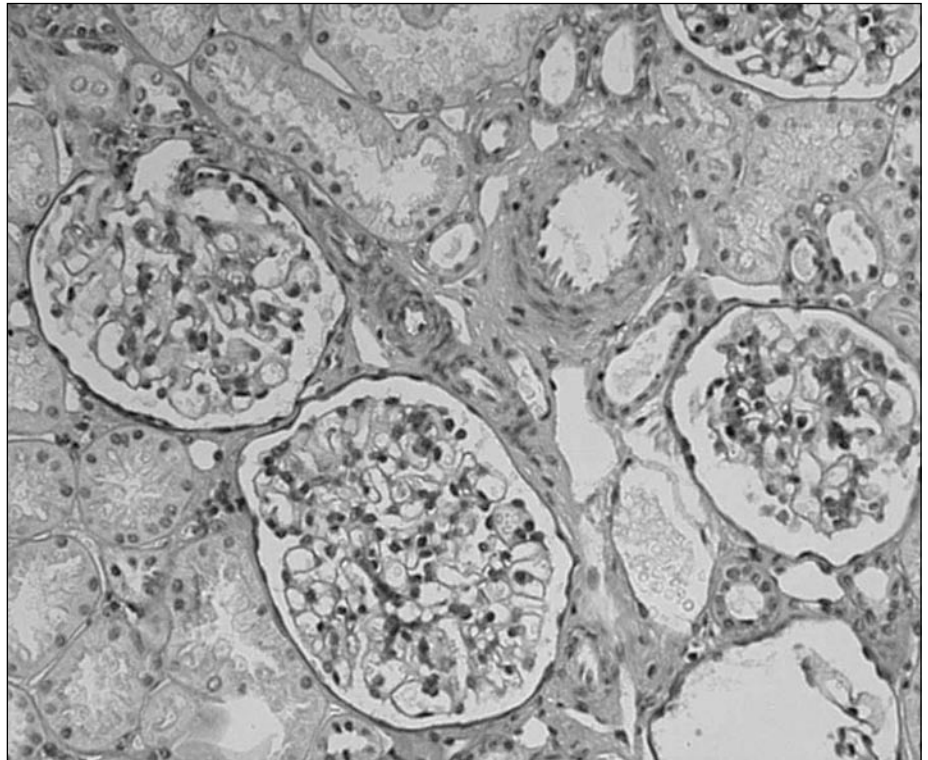
Podjele NS

Zbog uzročne, patofiziološke, patohistološke, nasljedne i kliničke heterogenosti NS-a pa i zbog heterogenog odgovora na liječenje, danas kliničar može razlikovati razne vrste NS-a, ovisno iz kojeg aspekta i s kojim ciljem gleda na NS. Stoga NS može biti:

- kongenitalan, odnosno onaj koji se javlja unutar prva tri mjeseca života
- rani dojenački, odnosno onaj koji se javlja nakon 3 mjeseca i 12 mjeseci života
- obiteljski, odnosno onaj koji se javlja u dva ili više članova obitelji
- sindromični, odnosno onaj koji se javlja u sklopu sindroma u kojem jednu od sastavnica čini nefrotski sindrom (Alport sindrom, nail-patella sindrom i dr.)
- primaran (idiopatski), odnosno onaj koji uglavnom zahvaća samo bubreg i nepoznatog je uzroka
- sekundaran, odnosno onaj koji je udružen s poznatom bolešću ili slijedi kao njezina posljedica
- relapsirajući i rekurentni, odnosno onaj koji se vraća

- NS može biti podijeljen prema karakterističnom patohistološkom nalazu bioptiranog bubrega. Tako se obično dijeli na:
 - bolest minimalnih promjena, engl. minimal change disease (MCD)
 - fokalnu segmentalnu glomerulosklerozu (FSGS)
 - difuznu mezangijsku proliferaciju
 - IgM nefropatiju
- steroid-senzitivan nefrotski sindrom (SSNS), odnosno onaj u kojeg se proteinurija povuče unutar 4 tjedna od početka svakodnevnog peroralnog davanja prednisona. Osjetljivost na kortikosteroide može se iskazati i kasnije od 4 tjedna nakon početka liječenja, najčešće nakon indukcije remisije citotoksičnim lijekovima (6). Steroid-senzitivan nefrotski sindrom može biti i steroid-ovisan, odnosno onaj koji se uzastopno ponovi najmanje dva puta tijekom davanja prednisona svako drugi dan ili ako se pojavi unutar 15 dana od prestanka liječenja kortikosteroidima. To podrazumijeva stalnu potrebu za uporabom kortikosteroida ili drugih imunosupresivnih lijekova (3, 4, 6)
- steroid-rezistentan nefrotski sindrom (SRNS), odnosno onaj koji ne odgovara na liječenje kortikosteroidima (3)

Tijekom višegodišnjeg proučavanja NS znanstvenici su pokušali odrediti tip NS-a pomoću karakteristične patohistološke slike, dati mu ime i temeljem toga odrediti sva važna klinička obilježja bolesti, posebice odgovor na lijekove. Suprotno očekivanju, vremenom se utvrdilo da NS-i s istom patohistološkom slikom ne moraju uvijek imati istu kliničku sliku, kao i odgovor na liječenje. Štoviše, ne moraju imati ni zajednički uzrok. Neki su sporadični, a neki obiteljski, odnosno genski uvjetovani, iako i sporadični slučajevi NS mogu biti genski uvjetovani, ako se mutacija javi de novo (18). Danas se još traži odgovor na pitanje, što uzrokuje razvoj histoloških promjena? Da li su histološke promjene moguća unifor-



Slika 1.
Svjetlosno mikroskopska snimka bioptata bubrega s MCD. Glomeruli su urednog oblika, urednog mezangija, uredne celularnosti te urednih GBM. Intersticij i kanalčići su urednog nalaza (uz zahvalnost prof. dr. sc. Merici Glavina-Durdov)

Figure 1
Light microscopy view of kidney with MCD. Glomeruli are normally shaped, with normal size of mesangial space and its cellularity. GBMs appear normal as well as tubular and interstitial space (Thank's to prof. Merica Glavina-Durdov)

mna reakcija bubrežnog tkiva na glomerulsku hipertenziju i hiperperfuziju ili pojačanu propustljivost kapilarnog zida, bez obzira na uzrok (5, 6). Zbog vjerovanja da će se histološkom analizom biopta bubrega doznati prava priroda bolesti, a time i pravi terapijski pristup, u prošlosti se u djece s nefrotskim sindromom poprilično široko pristupalo biopsiji bubrega, bez obzira što postupak biopsije nosi i do 3% ozbiljnih komplikacija. Kako nalazi biopsija ponekad donose razočaravajuće rezultate, jer on često ne određuje vrstu liječenja te zbog njezinih komplikacija, danas su indikacije za biopsiju bubrega u djece sve uže (19, 20). Zbog svega navedenog u mnogim kliničkim krugovima danas prevladava mišljenje da bi se djeca s NS-om trebala početi liječiti kortikosteroidnim lijekovima. Prema uspjehu liječenja, podijelila bi se u dvije glavne skupine: SSNS i SRNS (4, 6, 21, 22).

Danas prevladava mišljenje da bi se biopsija bubrega trebala učiniti tek u skupini SRNS-a. Biopsija bubrega bi bila indicirana i u slučaju postupnog nastanka bolesti, uz prethodno dugo stanje blage proteinurije, makrohaturije, značajne arterijske hipertenzije, bubrežne insuficijencije, snižene vrijednosti C3 u plazmi ili u djece s NS koja su mlađa od 12 mjeseci ili starija od 11 godina. Biopsija bi također bila preporučljiva u svrhu bilježenja početnog stanja parenhima, prije prelaska na liječenje ciklosporinom, kako bi se mogla izvršiti usporedba sa stanjem nakon rebiopsije (4). Neki autori su biopsiju radili i u slučajevima steroid ovisnog NS i brzo relapsirajućeg NS, asimptomatske proteinurije s hematurijom ili pak ustrajne ne-nefrotične proteinurije za koju se nije dokazalo da je ortostatska (19, 23). U slučajevima SRNS svakako bi trebalo učiniti i gensku analizu, kako bi se saznalo da li se radi o genski prouzročenom obliku bolesti (6, 18).



Slika 2.
EM snimka bubrega s MCD prikazuje urednu GBM s nestankom nožica podocita
(uz zahvalnost dr. Marijani Čorić)

Figure 2
EM picture of kidney with MCD shows normal GBM with fused podocyte processes
(Thank's to dr. Marijana Čorić)

Najčešći patohistološki oblici nefrotskog sindroma

MCD je patohistološki obilježen urednim izgledom glomerula, urednim izgledom kapilara i urednom celularnošću na svjetlosnoj mikroskopiji. Samo ponekad se može zamijetiti blaga proliferacija mezangijskih stanica (Slika 1) (24, 25). Elektronskom mikroskopijom se vidi srašćavanje prstastih nastavaka podocita, što je u pozitivnoj korelaciji s veličinom proteinurije (26). Također se ponekad zamijeti i oticanje endotelne stanice (Slika 2) (27). Imunofluorescentne pretrage daju uredne rezultate (4). Incidencija idiopatskog NS varira u odnosu na rasu, dob i zemljopisni položaj zemlje. Godišnje se u USA pojavi 2,0-2,7 novih slučajeva na 100000 stanovnika (28). Čini se da je incidencija idiopatskog NS i do 6 puta veća u azijskim zemljama nego u Europi, dok je u Africi idiopatski NS rijedak (29, 30). Gotovo sva djeca s NS u dobi od 1 do 6 godina u zapadnim zemljama imaju idiopatski NS. Od svih primarnih idiopatskih NS, 76,6% otpada na MCD (31). Češće obolijevaju muška djeca u omjeru od 2:1, dok u adolescenciji taj omjer pada na 1:1 (31, 32). U oko

3,3% bolesnika s idiopatskim NS bolest se javlja i u nekih drugih članova obitelji, posebice u braće i sestara ili blizanaca (33, 34).

Patofiziologija MCD-a

Imunogenetika

Do sada je u bolesnika s nefrotskim sindromom utvrđena povećana frekvencija HLA-A1, B 8, B 12, B 27, DR 3 i DR 7, iako se prisutnost tih alela nije mogla dovesti u jasnu vezu s prognozom bolesti. Kako je pojava alela DR 7 povezana i s povećanim pojavljivanjem atopije, nefrotski sindrom i atopija se dovode u izravnu vezu. To potvrđuje činjenica da je gotovo 30% - 60% djece s MCD-om ujedno i atopično. Neki aleli, poput DR 2 i DR 4, djeluju, čini se, protektivno, jer se nefrotski sindrom pojavljuje rjeđe u djece s tim haplotipom.

Humoralni imunitet

IgA i IgG imunoglobulini su obično sniženi, dok su IgM povišeni u djece s nefrotskim sindromom minimalnih pro-

mjena. Proces koji je posredovan B stanicama, kontroliran je CD4+ T stanicama preko međustaničnih interakcija i limfokina nastalih u T stanicama. Ključna uloga T stanica u tom procesu dokazana je činjenicom da je miješanjem B stanica nefrotičnog bolesnika s normalnim CD4+ T stanicama proizvedena uredna količina imunoglobulina (4-6).

Limfociti

Čini se da abnormalna funkcija T limfocita ima veliku ulogu u nastanku MCD. Neizravni dokaz za to su dobar odgovor na kortikosteroide te povlačenje znakova nefrotskog sindroma nakon preboljelih ospica ili pneumokokne infekcije. Sva tri čimbenika suprimiraju rad T limfocita. Također su u bolesnika s MCD često povišeni takozvani biljezi aktivacije perifernih T limfocita (IL-2 receptor, CD 69, transferin receptor), serumске koncentracije topljivog IL-2 i topljivog IL-2 receptora su povišene odražavajući tako aktivaciju T limfocita u bolesnika s MCD i FSGS. Također postoje dokazi da T limfociti bolesnika s MCD mogu preko IL-8 prepoznati antigene fetalnog bubrega (5).

Još je Shalhoub 1974. postavio teoriju da T limfociti oslobađaju čimbenike koji oštećuju GBM povećavajući njenu propusnost. Propusnost se može povećati općim povećanjem propusnosti kapilara i povećanjem propusnosti samo glomerulskih kapilara. Promjena glomerulske kapilarne membrane, vjerojatno je rezultat djelovanja jednog ili više limfokina koji djeluju simultano i u slijedu. Učinak tih čimbenika mogao bi se očitovati u gubljenju ili neutralizaciji negativnog naboja GBM za kojeg je odgovoran uglavnom heparan sulfat, koji je sastavni dio GBM. Poznato je da glomerulski negativni naboj značajno smanjen u fazama relapsa nefrotskog sindroma. Do sada je prava priroda tog ili tih limfokina, odgovornih za gubljenje ili neutralizaciju anionskih mjesta na GBM ostala nepoznata (35).

Postoje također i različiti cirkulirajući čimbenici koji povećavaju kapilarnu propusnost, što dokazuje i povratak proteinurije u nekih bolesnika s FSGS, koji su primili zdravi transplantat. Takav je i vascular permeability factor (VPF), koji

je proizvod concanavalina-A iz aktiviranih limfocita u MCD. Proizvodnja VPF-a se može potisnuti ciklosporinom. VPF izaziva jaku proteinuriju smanjivanjem broja anionskih mjesta na GBM, dok glomerular permeability factor (GPF) inducira proteinuriju preko izazivanja spajanja prstastih nastavaka epitelnih stanica kapilara glomerula. Topljivi IL-2 i topljivi IL-2 receptor također sudjeluju u smanjenju broja anionskih mjesta na GBM. Neizravni dokaz za to je i pojava nefrotskog sindroma tijekom liječenja rekombiniranim IL-2. Činjenica da osobe s limfoproliferativnim bolestima češće mogu imati i neki oblik nefrotskog sindroma ukazuje da su T limfociti povezani s nastankom nefrotskog sindroma (5).

Oko 98% djece s MCD dobro odgovore na liječenje kortikosteroidima te ima izvrsnu prognozu za život i bubrege (36). Po nekim autorima 22% - 24% djece s idiopatskim NS neće imati recidiva bolesti, 22% će imati rijetke relapse, dok će 35% - 54% djece imati česte relapse (37). Također nijedno od 114 ispitivane djece nije razvilo bubrežnu insuficijenciju niti je umrlo od te bolesti, dok je u jednoj drugoj studiji, koja je obuhvatila 152 djece s SSNS, 11 djece umrlo tijekom praćenja od 14 do 19 godina (38, 39). Trajanje bolesti bilo je dulje u djece koja su nefrotski sindrom dobila prije 6 godina života (40).

FSGS se na svjetlosnoj mikroskopiji očituje sklerotičnim promjenama na različitom broju glomerula. Fokalne promjene su ograničene samo na neke dijelove kapilarnog klupka, dok su ostali dijelovi urednog nalaza. Najčešće su zahvaćeni jukstamedularni glomeruli (24, 25, 41, 42). Pridjev segmentalni označava ograničenje histoloških promjena na nekoliko bliskih i slijepljenih kapilarnih klupka, dok su ostala kapilarna klupka netaknuta (43, 44). Na mjestima sklerotičnih promjena taloži se hijalin. Ponekad su kapilare sa sklerotičnim promjenama vezane za slobodne u Bowmanovom prostoru, a nekad su srasle s Bowmanovom kapsulom. Često su sklerotične promjene obrubljene hipertrofičnim podocitima. Zbog svih tih događanja glomerul hipertrofira (45, 46). U FSGS su obično prisutne tubulska atrofija i intersticijska fibroza. Imunofluorescentnim tehnikama

nađu se velike nakupine IgM i C3 na mjestu segmentalnih lezija (41, 47). Elektronskom mikroskopijom se paremezangijalno i subendotelijalno nađu fino granulirani osmiofilni depoziti sa smanjenim brojem natečenih endotelinih stanica i povećanim mezangijskim matriksom. Također se vide priraslice između podocita i GBM nastale zbog citoplazmatske degeneracije podocita i raspada njegove membrane, odljepljivanja podocita od GBM tako da se u novonastale prostore taloži stanični debrisi i nova membrana (48-50).

Ponekad se u histološkoj slici izdvaja poseban oblik FSGS, tzv. kolabirajući oblik FSGS u kojem zbog prevelike celularnosti glomerula (hipertrofične epitelne stanice) kolabiraju glomerulske kapilare. Zdrav podocit se inače ne dijeli osim u embrionalnoj fazi, kada se bubrež razvija. Taj oblik ima posebno lošu prognozu (51). U takvim slučajevima proliferacije podocita uočava se jaka ekspresija čimbenika koji potiču dijeljenje (proliferating cell nuclear antigen i Ki-67). Ekspresija tih čimbenika je povezana s odljepljivanjem podocita od GBM (52-54). Treba naglasiti da je FSGS ireverzibilan proces te da njemu uvijek prethodi proteinurija (55). Sve navedeno govori u prilog da FSGS nije specifična patohistološka lezija. Ona se može naći u mnogim stanjima koja idu s proteinurijom, primjerice nefropatiji zbog uzimanja heroína, udruženu s AIDS-om, Alport sindromom, hipertenzijom, pijelonefritisom, prekomjernom debljinom, bubrežnom hiperplazijom, oligomeganefronijom te drugim stanjima smanjenog broja nefrona kao što su stanje nakon parcijalne nefrektomije, refluksnom i obstruktivnom nefropatijom (6). Uz idiopatske, stečene (reaktivne), koji se pojavljuju sporadično, danas se sve više spominju bolesti podocita (podocitopatije) koje su genski uvjetovane i iskazuju se FSGS-om ili sindromičnim oblikom FSGS (18, 56-58).

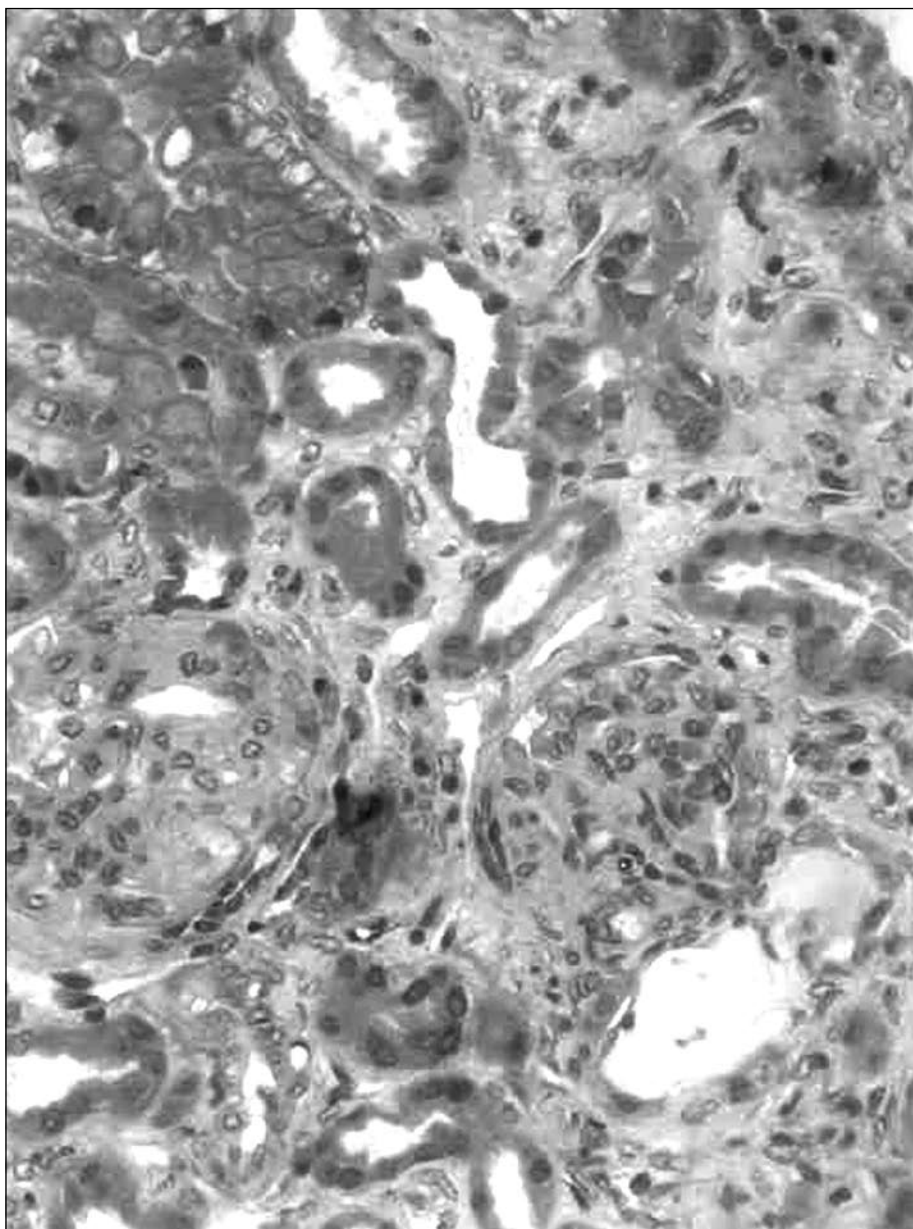
Do sada se zna za 5 genskih mutacija koje izazivaju histološku sliku FSGS (NPHS2, CD2AP, ACTN4, TRPC6, PLCE1) i 5 genskih mutacija koje izazivaju FSGS u sklopu poznatih sindroma (WT1, LMX1B, tRNA^{Leu}, COQ2, ITGB4). Samo FSGS koja je nastala

mutacijom PLCE1 gena je osjetljiva na kortikosteroide (57). Udjel FSGS u svim biopsijama iznosi 8% - 10% prema podacima studije International Study on Kidney Diseases in Children, učinjene 1978. g. iako najnoviji podatci govore da se učestalost FSGS gotovo podvostručila (31, 59, 60). Podatci najnovijih longitudinalnih studija kazuju da se FSGS javlja prosječno u starije djece nego nefrotski sindrom koji nije FSGS (6,9 g, nasuprot 4,4 g), da je ženski spol jače zahvaćen nego u kontrolnoj skupini (54%, nasuprot 28%), da je češće rezistentan na kortikosteroide nego kontrolna skupina (73%, nasuprot 10%) (60). Obično je u slučajevima rezistencije na kortikosteroide bolest rezistentna i na ciklosporin (61). Od sve djece sa SRNS-om, a tu skupinu sačinjava najviše bolesnika s FSGS, oko 30% - 40% završi krajnjim stupnjem bubrežnog zatajenja, engl. end stage renal disease (ESRD) (62).

U jednoj studiji, provedenoj na 295 djece s idiopatskim SRNS pokazano je da je 13,8% djece imalo obiteljski tip bolesti, a 86,2% sporadični tip. Mutacije gena NPHS2 pronađene su u 29% djece s obiteljskim tipom bolesti i u 24% u djece sa sporadičnom bolešću, što govori da bi trebalo raditi genske analize u sve djece sa SRNS-om, a ne samo u djece s dokazanim obiteljskim tipom bolesti. Također je ta studija utvrdila da su bolesnici s mutacijom NPHS2 išli u ESRD u 26% slučajeva, a ona bez mutacije u 12,6%. Uz to su bolesnici s NPHS2 mutacijom, koji su došli do ESRD u to stanje došli znatno brže nego oni koji su došli do ESRD, a nisu imali mutaciju NPHS2 gena. Također su dokazali da su heterozigoti s mutacijom NPHS2 došli do ESRD u 13,6% slučajeva, a homozigoti u 31,3%, što govori da heterozigoti imaju istu vjerojatnost za ESRD kao i oni koji nemaju tu mutaciju (18).

Patofiziologija FSGS

Za sada je patogeneza idiopatske sporadične FSGS još uvijek nepoznata. Ona je vjerojatno heterogena kao što su heterogeni i uzroci koji su doveli do FSGS. Kako FSGS može biti idiopatska, genetska i reaktivna tako se vjerojatno i načini njezinog nastanka razlikuju, iako



Slika 3.
Svjetlosno mikroskopski nalaz bubrega s FSGS prikazuje 2 glomerula (jedan značajno, a drugi manje skleroziran) s uznapredovanom hijalinozom. Kanalići su okruženi fibroziranim intersticijem (uz zahvalnost prof. dr. sc. Merici Glavina-Durdov)

Figure 3
Light microscopy view of kidney with FSGS shows two glomeruli (one markedly and one slightly sclerosized) with advanced hyalinosis. Tubuli are surrounded by partly fibrotic interstitial space (Thank's to prof. Merica Glavina-Durdov)

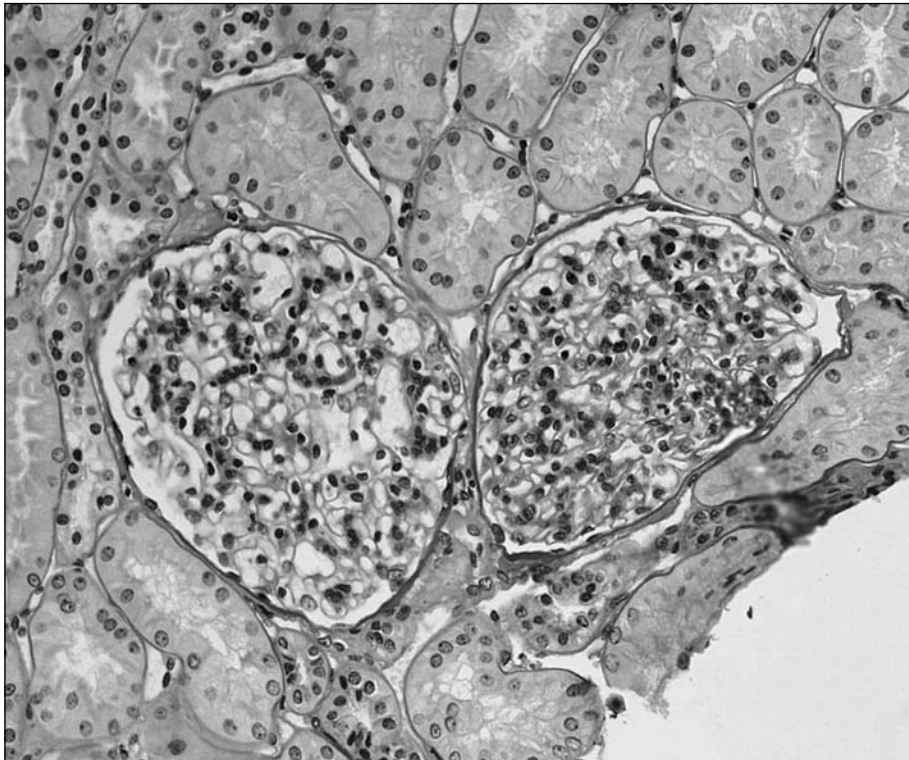
je histološka slika u konačnici vrlo slična u svim oblicima bolesti (5, 18, 57). Čini se da histološke promjene u FSGS nastaju zbog hemodinamskih promjena koje povećavaju intraglomerulski tlak, što dovodi do hipertrofije glomerula. To dovodi do postupnog oštećenja endotelnih i epitelnih stanica te povećanja mezangijskog matriksa i progresivne segmentalne skleroze. Da povećan intra-

glomerulski tlak igra značajnu ulogu u razvoju progresivne glomeruloskleroze, govori nam pozitivan tzv. renoprotektivan učinak ACE inhibitora na progresiju glomeruloskleroze (6). U nastanku FSGS veliku ulogu imaju transforming growth factor-beta 1 (TGF-beta1) i platelet derived growth factor (PDGF). I jedan i drugi izazivaju fibrozu glomerula. Kako angiotenzin II regulira ekspresiju

TGF-beta1 i PDGF jasno je kako prekomjerna ekspresija angiotenzina II može utjecati na razvoj FSGS. Zbog svega toga ACE inhibitori mogu djelovati renoprotektivno u slučajevima FSGS (5). FSGS reagira na liječenje kortikosteroidima u 27% - 29,7% (6, 60).

Difuzna mezangijska proliferacija obilježena je značajnim povećanjem mezangijskog matriksa i proliferacijom mezangijskih stanica (24, 63, 64). Nalaz imunofluorescentne mikroskopije je uredan. Elektronsko-mikroskopski nalaz ukazuje na sraštavanje prstastih nastavaka. Sama hipercelularnost mezangijske, čini se da je u pozitivnoj korelaciji s brzinom progresije stanja u ESRD (64). Po istraživanjima ISKDC (1981.) od sve djece s idiopatskim NS 7% otpada na difuznu mezangijsku proliferaciju (65). U studijama provedenim od Bazine i sur. (2007.) i Batinić i sur. (2007.) udio difuzne mezangijske proliferacije je bio veći (24% i 27%), što govori da se u novije vrijeme poštuju vrlo uske indikacije za biopsiju bubrega pa veliki udjel bolesnika s MCD-om ostaje nebioptiran, što povećava udjel drugih stanja koja mogu izazvati NS (19, 23).

Mezangijska proliferacija najčešće predstavlja nespecifičnu pojavu pa se može javiti u raznim primarnim ili sekundarnim glomerulonefritisima. Jedan manji broj bolesnika pokazuje izoliranu mezangijsku proliferaciju, kojima se ne zna pravi uzrok pa ti slučajevi spadaju u skupinu idiopatskih oblika (66). Klinička slika ovog stanja iskazuje se najčešće nefrotskim sindromom, koji se ne može odijeliti od kliničke slike MCD-a. Dijagnoza se postiže isključenjem svih poznatih entiteta koji idu s proliferacijom mezangijske (66). Prema ispitivanju Waldherra i sur. (1978.) difuzna mezangijska proliferacija reagira na liječenje kortikosteroidima u 2 od 36 bolesnika (64). Zbog tog razloga difuzna mezangijska proliferacija često se ne liječi, posebice u slučajevima s asimptomatskom proteinurijom i mikrohematurijom. Prognoza takvih slučajeva je dobra (66). Svi ostali slučajevi se, unatoč slabom uspjehu, liječe kortikosteroidima, citotoksičnim lijekovima i imunosupresivima (64, 66).



Slika 4.
Svjetlosno mikroskopski nalaz bubrega s difuznom mezangijskom proliferacijom. Vide se blago povećani glomeruli s proširenim mezangijem i povećanim brojem mezangijskih stanica (uz zahvalnost prof. dr. sc. Merici Glavina-Durdov)

Figure 4.
Light microscopy picture of kidney with diffuse mesangial proliferation. The glomeruli are slightly enlarged with increased mesangial space and number of mesangial cells (Thank's to prof. Merica Glavina-Durdov)

IgM nefropatija u idiopatskom NS nalaz imunofluorescentne mikroskopije je obično uredan, iako su u nekim slučajevima opisana taloženja IgM, IgG i C3 te rijetko IgA. Prema nalazima Choena i sur. (1978.) zamijećena je veza između taloženja IgM u mezangiju i slabog odgovora na liječenje kortikosteroidima, što drugim studijama nije potvrđeno, kao ni veza s krajnjim ishodom bolesti (67, 68). Depoziti IgM su ponekad udruženi s difuznom mezangijskom proliferacijom i s FSGS, što smanjuje odgovor na liječenje kortikosteroidima (66). Stoga možemo zaključiti da se na IgM nefropatiju može gledati samo kao imunofluorescentni entitet bez velike kliničko-patološke korelacije.

Liječenje NS

NS se može liječiti uzročno samo u slučajevima sekundarnog nefrotskog sindroma. Tada se liječi uzrok koji je

izazvao osnovnu bolest, koja je izazvala i nefrotski sindrom. Primarni NS se liječi imunološki i simptomatski. Opći je princip da su NS-i, koji u podlozi imaju nasljedne strukturne promjene kapilarnog zida rezistentni na kortikosteroidne i imunosupresivne lijekove pa se liječi samo simptomatski. Postoje razne preporuke liječenja nefrotskog sindroma unutar skupina, kao i među skupinama. Najveći problem je u tome što ne postoji dovoljan broj dobro utemeljenih studija. Obzirom da još uvijek nema potpunog konsenzusa o liječenju NS u djece iznad jedne godine života postoje razni terapijski pristupi s različitim rezultatima. Osim što postoji učinak samog lijeka na bolest, postoje i nus pojave lijekova koji se koriste u liječenju NS. Često smo u položaju da moramo odbaciti pozitivne učinke lijekova zbog njegovih loših nuspojava.

U borbi protiv NS postoji nekoliko razina problema koje treba uspješno riješiti. Prva razina se odnosi na uvođenje bolesnika u remisiju. Druga razina se odnosi na održavanje remisije. Treća razina se odnosi na rješavanje relapsa tijekom imunosupresivnog liječenja. Zbog velikog broja mogućih poteškoća i različitih vremena u kojima one mogu nastati tijekom liječenja NS u djece, vrlo je teško donijeti jednoobrazne postupnike liječenja. Unatoč takvim teškoćama ipak postoje neke preporuke koje mogu poslužiti kao terapijski vodič kroz NS. Vrlo je važno da o svim aspektima liječenja točno izvijestimo roditelje, kako bi se uz njihov pristanak upustili u zahtjevno, dugotrajno i moguće opasno liječenje NS. Također ih treba izvijestiti o mogućem neuspjehu liječenja. Potrebno je naglasiti da se tijekom liječenja NS mogu zamijetiti različite komplikacije liječenja. Stoga smo često u prilici odvagnuti da li bolesniku više škodi sama bolest ili lijekovi. Prema tome ćemo po principu "Primum non nocere!" i odrediti liječenje, imajući na umu kako pomoći našem bolesniku, a da mu pri tom što manje naškodimo.

Od strane kortikosteroida možemo očekivati supresiju rada nadbubrežne žlijezde, zaostatak rasta, kušingoidni izgled, arterijsku hipertenziju, prekomjernu debljinu, dijabetes melitus, kataraktu, osteoporozu, aseptičke nekroze kosti, gastritis, pseudotumor mozga, poremećaje ponašanja, metaboličku alkalozu, miopatiju (3, 21, 22). Od strane levamisola mogu se rijetko očekivati leukopenija (1% - 2%) te vrlo rijetko vaskulitis, hepatotoksičnost i konvulzije. Treba naglasiti da nuspojave nestaju nakon prestanka uzimanja lijeka (69). Od strane ciklofosfamida i klorambucila možemo očekivati toksičnost na gonade (azoospermia, ovarijska fibroza), supresiju koštane srži, hemoragični cistitis, sklonost infekcijama, gastritis (6). Od strane ciklosporina možemo očekivati pojačanu dlakavost, hiperpigmentiranost kose i kože, hipertrofiju gingiva, nefrotoksičnost, arterijsku hipertenziju, hiperkaliemiju, hipomagneziemiju te blagi pad glomerulske filtracije (6, 70). I simptomatsko liječenje može imati nuspojave pa ih je potrebno pratiti te odrediti da li ti lijekovi donose više dobra ili zla (6, 71-73).

U ovom pregledu osvrnut ćemo se na bolesti koje se iskazuju NS-om u djece iza prve godine života i mogućnostima njihovog liječenja. Dosadašnja praksa je pokazala da bolesnici s idiopatskim NS, bez obzira na histološku podlogu bolesti u 89% slučajeva reagiraju na liječenje kortikosteroidima, dok bolesnici s MCD reagiraju na kortikosteroide u 98% slučajeva (36, 74). Također je dosadašnja praksa je pokazala da se svi bolesnici s idiopatskim NS mogu podijeliti na dvije glavne skupine, bez obzira na histološku podlogu bolesti temeljem odgovora na liječenje kortikosteroidima. Prva skupina je SSNS i predstavlja djecu s dobrim odgovorom na kortikosteroide. Druga skupina je SRNS i predstavlja djecu bez odgovora na kortikosteroide. Obzirom da se pokazalo da je za bolesnika važno da li reagira na liječenje kortikosteroidima ili ne, bez obzira na tip i uzrok NS, danas se drži da biopsiju bubrega nije ni potrebno raditi ako bolesnik reagira na liječenje kortikosteroidima. Samo saznavanje patohistološkog nalaza ne doprinosi uspjehu liječenja. U slučajevima rezistencije na kortikosteroide moglo bi se čak započeti liječenje alkilirajućim agensima bez biopsije. Biopsiju bi bilo dobro učiniti prije uvođenja ciklosporina, kako bi se kasnije mogla učiniti usporedba glede eventualne nefrotoksičnosti (4).

Liječenje SSNS

U tu skupinu obično spadaju MCD, FSGS, rjeđe difuzna mezangijska proliferacija te vrlo rijetko IgM glomerulonefritis (2).

Liječenje kortikosteroidima

Početno liječenje

Postoje razne sheme liječenja, ovisno o dozama i duljini trajanja liječenja kortikosteroida. Dulje davanje kortikosteroida povezano je s manjim brojem recidiva bolesti, ali i većim steroidnim nuspojavama (75-79). Prikazat ćemo nekoliko shema liječenja. Poznata je ISKDC shema s peroralnim davanjem prednisona 60 mg/m²/dan, maksimalno do 80 mg/dan u podijeljenim dozama tijekom 4 tjedna. Nakon toga nastavlja se s 40 mg/m²/dan, maksimalno 60 mg/dan

u podijeljenim dozama tri dana uzastopno u tjednu tijekom 4 tjedna (65). Prema rezultatima APN skupine (1979. g.), nakon prvog mjeseca liječenja preporuča se davati prednison 40 mg/m² svako drugi dan tijekom 4 tjedna s manjim brojem relapsa nego prema ISKDC shemi (80). Neki autori preporučuju davati peroralno prednison u dozi od 60 mg/m²/dan, maksimalno 60 mg/dan u trajanju od 30 dana. Nakon toga preporučuju nastaviti s istom dozom svako drugi dan još 2 mjeseca. Nakon toga bi se doza prednisona trebala smanjivati svaka 2 tjedna po 15 mg/m². Cijelo liječenje tako bi trajalo 4,5 mjeseca (21). Ako se remisija ne postigne u prva 4 tjedna liječenja, preporuča se bolesniku dati 3 udarne terapije metilprednisonolonom intravenski u dozi od 1000 mg/1,73 m² svako drugi dan. Ako nakon tog liječenja ostane proteinurija, stekli su se uvjeti da se nefrotski sindrom definira kao kortikosteroid-rezistentan (81).

Liječenje relapsa

Prema ISKDC (1982.) recidiv se liječi peroralnim davanjem prednisona u dozi od 60 mg/m²/dan dok ne prestane proteinurija, plus tri dana. Zatim se nastavi s peroralnim liječenjem svako drugi dan u dozi od 40 mg/m² još 4 tjedna (82). Također se recidiv može liječiti i peroralnim dnevnim davanjem prednisona u dozi od 40-60 mg/m² četiri do pet dana nakon nestanka proteinurije, zatim se doza postupno smanjuje na 15-20 mg/m² svako drugi dan, do bolesnikovog praga preko kojeg postaje proteinuričan. Ta doza se ostavi 12-18 mjeseci (83).

Liječenje SSNS drugim lijekovima

U slučajevima brzih recidiva SSNS-a ili pojave jakih znakova steroidnih nuspojava u liječenje se mogu uvesti i drugi lijekovi.

Liječenje alkilirajućim agensima

Ciklofosfamid se već desetljećima upotrebljava u djece s idiopatskim NS. Prema rezultatima meta analize Latta i sur. (2001. g.) preporučena doza ciklofosfamida u slučajevima brzo relapsirajućeg NS bila bi 2-3 mg/kg tijekom 8-12 tjedana (84). Čini se da je ciklofosfamid

manje učinkovit u predškolske djece nego u starije djece (85). Najbolje je učinkovit u kombinaciji s kortikosteroidima kada značajno smanjuje broj relapsa u odnosu na djecu liječenu samo kortikosteroidima (86). Učinkovitost ciklofosfamida na djecu s FSGS je daleko slabija nego na djecu s MCD, jer 73% djece s FSGS-om imaju relaps nakon liječenja za razliku od samo 22% djece s MCD (87). Klo-rambucil se nešto manje upotrebljava u liječenju djece sa SSNS-om, ali je važno znati da se može upotrijebiti u dozi od 0,2 mg/kg/dan tijekom 2 mjeseca (4).

Liječenje ciklosporinom

Ciklosporin je moćan imunosupresiv koji djeluje na T-pomoćničke limfocite bez mijelosupresivnih nus pojava. Ciklosporin blokira proizvodnju interleukina 2, derivata T-limfocita (88). Uključuje se u slučajevima čestih recidiva MCD ili jakih kortikosteroidnih nus pojava. Može se uzimati godinama (70). Preporučena doza ciklosporina je 6 mg/kg/dan tijekom 3 mjeseca, zatim je dozu potrebno smanjivati tijekom iduća 3 mjeseca (4). Na žalost, remisija inducirana ciklosporinom obično ne traje dugo nakon prestanka liječenja. Ponekad je potrebno kombinirati manje doze prednisona svako drugi dan i ciklosporin kako bi se postigla ponovna remisija (21).

Liječenje mikofenolat mofetilom (MMF)

U skupini kortikosteroid ovisnih bolesnika ponekad se iskazuju toksični učinci na standardno liječenje (prednison, ciklofosfamid, ciklosporin). U takvim situacijama u liječenje je uveden relativno novi imunosupresiv MMF (89-91). MMF je visoko selektivan inhibitor inosin monofosfat dehidrogenaze, enzima koji sudjeluje u biosintezi gvanozin nukleotida. MMF jako inhibira proliferaciju T i B limfocita. Daje se obično uz prednison. Odgovor na liječenje MMF-om je sličan odgovoru na ciklosporin. MMF pomaže u smanjenju doze prednisona. Uobičajene doze MMF su 600 mg/m²/12 sati. Liječenje traje više od 12 mjeseci (89-91).

Liječenje azatioprinom

Upotreba azatioprina se pokazala neučinkovita u preveniranju recidiva NS (92).

Liječenje rituximabom

Postoje pojedinačni pokušaji liječenja kortikosteroid ovisnog NS rituximabom, monoklonskim protutijelima na CD20, ali preporuke za njegovo korištenje ne mogu biti date prije nego se provedu opsežne kliničke studije (93-95).

Liječenje levamisolom

Levamisol je antihelmintik, koji se od 1980. g. povremeno koristi kao imunomodulator u liječenju kortikosteroidovisnih NS. Iako se ne zna točno kako djeluje, čini se da smanjuje potrebu za kortikosteroidima u brzo relapsirajućim NS. Također se čini da učinak štednje kortikosteroida traje mjesecima nakon prestanka liječenja levamisolom. Doza levamisola je 2,5 mg/kg/48 sati (maksimalno 150 mg) tijekom godinu dana (4, 96).

Simptomatsko liječenje djece s SSNS

U slučaju brzog gubitka cirkulirajućeg volumena bolesniku treba brzo dati infuziju plazme (20 mL/kg) ili humanih albumina 20% (1 g/kg). U slučaju jakih edema, nakon infuzije humanih albumina, bolesniku se ordinira furosemid 1-2 mg/kg. Ako je potrebno davati antihipertenzive tada su to beta blokatori ili blokatori kalcijevih kanala. U slučajevima ustrajne arterijske hipertenzije mogu se ordinirati ACE inhibitori ili inhibitori angiotenzinskih receptora 2 (4).

Preporuke za djecu sa SSNS

Djeca sa SSNS ne bi trebala dugo ležati u bolnici. Pokretnost je poželjna radi prevencije tromboembolijskih komplikacija. Treba izbjegavati izlaganje infekcijama, ali to ne znači dugotrajno ležanje u izolaciji. Potrebno je smanjiti unos soli. Dnevni unos bjelančevina trebao bi biti normalan ili najviše do 140% od normalnih potreba. Cijepiti dijete protiv pneumokoka čak i u stanju aktivnog nefrotskog sindroma te za vrijeme kortikosteroidnog liječenja. Nema potrebe preventivno davati antibiotike osim ako ne postoji jaki ascites. Antikoagulantne lijekove ne treba davati rutinski. Davanje lijekova za snižavanje kolesterola nije potrebno (3).

Liječenje SRNS

Imunosupresivno liječenje

Liječenje udarnim intravenskim dozama metilprednisolona

Kako i definicija kaže, bolesnici sa SRNS-om su neosjetljivi na uobičajeno liječenje kortikosteroidima pa se ponekad trebaju davati udarne intravenske doze metilprednisolona u dozi od 30 mg/kg (najviše do 1000 mg) svako drugi dan tijekom 2 tjedna, zatim jednom tjedno tijekom 8 tjedana, zatim mjesečno tijekom 9 mjeseci, a zatim jednom u 2 mjeseca tijekom 6 mjeseci. Ovo liječenje se provodi uz peroralno davanje prednisona te ciklofosfamida ili klorambucila, ako je potrebno (97). Takav terapijski pristup smanjuje ESRD na 5% unutar 5 godina, umjesto 40%, ako se ne primjenjuje (98). Druge studije nisu potvrdile navedene rezultate (99).

Liječenje alkilirajućim agensima

Od alkilirajućih agensa najviše se koristi ciklofosfamid. Daje se najčešće u peroralno u dozi od 2-3 mg/kg tijekom 8-12 tjedana. Često se kombinira s malim dozama prednisona (0,5 mg/kg) kako bi se smanjili negativni učinci ciklofosfamida, iako su učinci na osnovnu bolest u ovoj kombinaciji bili slični onima kao da se prednison daje sam (22, 100). Ciklofosfamid se daje i intravenski u udarnim dozama 500 mg/m² tijekom 3-4 sata (101, 102). Također su pokušaji liječenja SRNS udarnim intravenskim dozama metilprednisolona i peroralnim davanjem ciklofosfamida po nekim studijama dali izvrsne rezultate, dok druge studije to nisu potvrdile (98).

Liječenje ciklosporinom

U otprilike 1/3 bolesnika sa SRNS-om postiže se remisija bolesti, ukoliko se ciklosporin daje sam u dozi od 150-200 mg/m²/dan (s ciljem da koncentracija u punoj krvi bude između 100 i 200 ng/mL (103, 104). Ukoliko se ciklosporin upotrebljava zajedno s prednisonom (30 mg/m²/dan tijekom jednog mjeseca, a zatim svako drugi dan tijekom 5 mjeseci) remisije se postižu u 42% slučajeva (105). Za ciklosporin je značajno da djeluje samo

dok se daje te nema dokaza da utječe povoljno na prognozu bolesti nakon prestanka davanja (3).

Liječenje azatioprinom

Liječenje azatioprinom je, čini se, neučinkovito (92).

Preporuke za djecu s SRNS

Preporuke za djecu sa SRNS mogle bi biti slične onima za djecu sa SSNS uz napomenu da bi ponekad zbog prevelikih razina lipida u plazmi trebalo razmotriti davanje tzv. statina, iako se moraju držati na umu moguće nuspojave (mialgija, miozitis i rabdomioliza) (72). Antikoagulantne lijekove bi trebalo davati samo ako je koncentracija albumina plazme <20 g/L, fibrinogen >6,0 g/L ili ako je razina AT III <70% normalnih vrijednosti (niske doze aspirina i dipiridamola). Heparin se daje sam ili zajedno s trombolitičkim agensima u slučajevima prisutne tromboze (4).

Ponekad je u djece sa SRNS potrebno davati antihipertenzive. U tu svrhu se u akutnim stanjima daju beta blokatori ili blokatori kalcijevih kanala, dok se u stanjima ustrajne arterijske hipertenzije daju inhibitori angiotenzin-konvertirajućih enzima (ACE-inhibitori) ili inhibitori angiotenzinskih receptora 2 (ARB). Osim što snižavaju arterijski tlak, oni smanjuju i proteinuriju pa se drži da djeluju renoprotektivno, jer veličina proteinurije izravno korelira s nastankom ESRD (73, 106, 107). U tu svrhu danas se najviše daje enalapril u peroralnoj dozi od 0,2-0,6 mg/kg/dan tijekom više mjeseci i godina (73). Primjena ACE-inhibitora i ARB mogla bi biti korisna posebice u djece s obiteljskim formama FSGS koji uglavnom ne reagiraju na imunosupresivno liječenje pa bi ovakvo renoprotektivno liječenje bilo jedino liječenje i moglo bi produžiti vijek trajanja bubrega (107).

Na kraju bi se moglo reći da je SRNS teško i izazovno stanje koje se treba intenzivno liječiti imunosupresivnim lijekovima, najčešće i najuspješnije u kombinacijama koje su učinkovitije od monoterapije (3). Zaključno bi mogli reći da SRNS nije jedna bolest te nema jedan

uzrok. U histološkoj podlozi najčešće se nalaze FSGS i MCD. Neke od uzroka znamo, a neke ne znamo. Na neke predstavnike, koji imaju imunološku podlogu, možemo djelovati imunosupresivnim lijekovima, a na neke, koji su posljedica genski uvjetovanih strukturnih promjena glomerula, možemo djelovati samo simptomatski. Nesumnjivo je da se na polju liječenja NS uopće još uvijek očekuje dodatni napredak koji bi imao značajniji pozitivni učinak nego što ga sada ima.

LITERATURA

- Holmberg C, Tryggvason K, Kestila MK, Jalanko HJ. Congenital nephrotic syndrome. U: Avner ED, Harmon WE, Niaudet P, Ur. Pediatric nephrology. Lippincott Williams and Wilkins, Baltimore 2004; 505-16.
- Vlatković G. Nefrotski sindrom. U: Vlatković G, Ur. Bolesti mokraćnih organa u djece. Školska knjiga, Zagreb 1985; 230-51.
- 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.
- Tulassay T. Pathophysiology. U: Cochat P, Ur. ESPN handbook. Novartis Pharma AG, Basel 2002; 247-50.
- 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.
- Sato KA, Graw RW, Lemann J. Urinary excretion of 25-hydroxy-vitamin D in health and the nephrotic syndrome. J Lab Clin Med 1982; 99: 325-30.
- Edelfonti A, Lilova M. Complications of the nephrotic syndrome. U: Cochat P, Ur. ESPN handbook. Novartis Pharma AG, Basel 2002; 251-4.
- Doucet A, Favre G, Deschenes G. Molecular mechanism of edema formation in nephrotic syndrome: therapeutic implications. Pediatr Nephrol 2007; 22: 1159-66.
- Thaber MAE, Salcedo JR, Chan JCM. Hyperlipidemia in childhood nephrotic syndrome. Pediatric Nephrol 1993; 7: 559-66.
- Lilova MI, Velkovski IG, Velichkov NI. Budd-Chiari syndrome and inferior vena cava thrombosis in a nephrotic child. Pediatr Nephrol 2000; 14: 412-5.
- Reid CID, Marsh IM, Clark G. Nephrotic syndrome in childhood complicated by life threatening pulmonary oedema. Br Med J 1996; 312: 36-8.
- Sagripanti A, Barsotti G. Hypercoagulability, intraglomerular coagulation and thromboembolism in nephrotic syndrome. Nephron 1995; 70: 271-81.
- Hoyer PF, Gonda S, Barthels M et al. Thromboembolic complications in children with nephrotic syndrome. Acta Paediatr Scand 1986; 75: 804-10.
- Cameron JS. The nephrotic syndrome: management, complications, and pathophysiology. U: Davison AM, Cameron JS, Grunfeld JP et al. Ur. Oxford Textbook of Clinical Nephrology. Oxford University Press, Oxford 1997; 461-92.
- Krensky A, Ingelfinger JR, Grupe WE. Peritonitis in childhood nephrotic syndrome 1970-1980. Am J Dis Child 1982; 136: 732-6.
- Garin EH, Grant MB, Silverstein JH. Insulin-like growth factors in patients with active nephrotic syndrome. Am J Dis Child 1989; 43: 865-7.
- Berdeli A, Mir S, Yavascan O et al. NPHS2 (podicin) mutations in Turkish children with idiopathic nephrotic syndrome. Pediatr Nephrol 2007; 22: 20031-40.
- Bazina M, Glavina-Durdov M, Šćukanec-Špoljar M i sur. Epidemiology of renal disease in children in the region of Southern Croatia: A 10-year review of regional renal biopsy databases. Med Sci Monit 2007; 13 (4): 172-6.
- Davis ID, Oehlschlager 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.
- Fydyk J, Querfeld U. Idiopathic steroid resistant nephrotic syndrome. U: Cochat P, Ur. ESPN handbook. Novartis Pharma AG, Basel 2002; 259-62.
- Batinić D, Šćukanec-Špoljar M, Milošević D i sur. Kliničke i patohistološke karakteristike biopsijom dokazanih bubrežnih bolesti djece u Hrvatskoj. Acta Med Croatica 2007; 61: 361-4.
- Habib R, Kleinknecht C. The primary nephrotic syndrome of childhood. Classification and clinicopathologic study of 406 cases. Pathol Annu 1971; 6: 417-74.
- Churg J, Habib R, White RHR. Pathology of the nephrotic syndrome in children. Lancet 1970; 1299-302.
- Powell HR. Relationship between proteinuria and epithelial cell changes in minimal lesion glomerulopathy. Nephron 1976; 16: 310-7.
- Kawano K, Wenzl J, McCoy J et al. Lipoid nephrosis. A multifold blind study including quantitation. Lab Invest 1971; 24: 499-503.
- McEnery PT, Strife CF. Nephrotic syndrome in childhood. Management and treatment in patients with minimal change disease, mesangial proliferation, and focal glomerulosclerosis. Pediatr Clin North Am 1982; 29: 875-94.
- Sharples PM, Poulton J, White RHR. Steroid responsive nephrotic syndrome is more common in Asians. Arch Dis Child 1985; 60: 1014-7.
- Coovadia HM, Adhikari M, Morel-Maroger L. Clinico-pathological features of the nephrotic syndrome in South African children. QJM 1979; 48: 77-91.
- International Study of Kidney Disease in Children. Nephrotic syndrome: prediction of histopathology from clinical and laboratory characteristics at time of diagnosis. Kidney Int 1978; 13: 159-65.
- Hayslett JP, Kashgarian M, Bensch KG et al. Clinicopathological correlation in the nephrotic syndrome due to primary renal disease. Medicine 1973; 52: 93-120.
- White RHR. The familial nephrotic syndrome. A European survey. Clin Nephrol 1973; 1: 215-9.
- Roy S, Pitcock JA. Idiopathic nephrosis in identical twins. Am J Dis Child 1971; 121: 428-39.
- Shalhoub RJ. Pathogenesis of lipoid nephrosis: a disorder of T-cell function. Lancet 1974; 2: 554-6.
- White RHR, Glasgow EF, Mills RJ. Clinicopathological studies of nephrotic syndrome in childhood. Lancet 1970; 1353-59.
- Scharer M, Minges U. Long term prognosis of the nephrotic syndrome in childhood. Clin Nephrol 1973; 1: 182-7.
- Trompeter RS, Hicks J, Lloyd BW et al. Long term outcome for children with minimal change nephrotic syndrome. Lancet 1985; 368-70.
- Koskimies O, Vilksa J, Rapola J et al. Long-term outcome of primary nephrotic syndrome. Arch Dis Child 1982; 57: 544-8.
- Wynn SR, Strickler GB, Burke EC. Long term prognosis for children with nephrotic syndrome. Clin Pediatr 1988; 27: 63-8.
- Habib R. Focal glomerular sclerosis. Kidney Int 1973; 4: 355-61.
- Rich AR. A hitherto undescribed vulnerability of the juxtamadullary glomeruli in the lipoid nephrosis. Bull John Hopkins Hosp 1957; 100: 173-9.
- Howie AJ, Brewer DB. The glomerular tip lesion: a previously undescribed type of segmental glomerular abnormality. J Pathol 1984; 142: 205-20.

44. Ito H, Yoshikawa N, Aozai F et al. Twenty seven children with focal segmental glomerulosclerosis: correlation between the segmental location of the glomerular lesions and prognosis. *Clin Nephrol* 1984; 22: 9-14.
45. Fogo A, Hawkins EP, Berry PL et al. Glomerular hypertrophy in minimal change disease predicts subsequent progression to focal glomerular sclerosis. *Kidney Int* 1990; 38: 115-23.
46. Muda AO, Feriozzi S, Cinotti G et al. Glomerular hypertrophy and chronic renal failure in focal segmental glomerulosclerosis. *Am J Kidney Dis* 1994; 23: 237-41.
47. Jenis EH, Teichhman S, Briggs WA et al. Focal segmental glomerulosclerosis. *Am J Med* 1974; 57: 695-705.
48. Nagi AH, Alexander F, Lanigan R. Light and electron microscopical studies of focal glomerular sclerosis. *J Clin Pathol* 1971; 24: 846-50.
49. Hyman LR, Burkholder PM. Focal sclerosing glomerulonephropathy with segmental hyalinosis. A clinicopathologic analysis. *Lab Invest* 1973; 28: 533-44.
50. Grishman E, Churg J. Focal glomerular sclerosis in nephrotic patients: an electron microscopy study of glomerular podocytes. *Kidney Int* 1975; 7: 111-22.
51. Weiss MA, Daquiao E, Margolin G et al. Nephrotic syndrome, progressive irreversible renal failure and glomerular "collapse". A new clinicopathologic entity. *Am J Kidney Dis* 1986; 7: 20-8.
52. Bariety J, Bruneval P, Hill G et al. Posttransplantation relapse of FSGS is characterized by glomerular epithelial cell transdifferentiation. *J Am Soc Nephrol* 2001; 12: 261-74.
53. Barisoni L, Mokrycki M, Sablay L et al. Podocyte cell cycle regulation and proliferation in collapsing glomerulopathies. *Kidney Int* 2000; 58: 137-43.
54. Carev D, Krnić D, Saraga M i sur. Role of mitotic, pro-apoptotic and anti-apoptotic factors in human kidney development. *Pediatr Nephrol* 2006; 21: 627-36.
55. Couser WG, Stilmant MM. Mesangial lesion and focal glomerular sclerosis in the aging rat. *Lab Invest* 1975; 33: 491-501.
56. Niaudet P. Genetic forms of nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol* 2004; 19: 1313-8.
57. Woroniecki RP, Kopp JB. Genetics of focal segmental glomerulosclerosis. *Pediatr Nephrol* 2007; 22: 638-44.
58. Klahr S, Morrissey J. Progression of chronic renal disease. *Am J Kidney Dis* 2003; 41: 3-7.
59. Borges FF, Shiraichi L, da Silva MPH et al. Is focal segmental glomerulosclerosis increasing in patients with nephrotic syndrome? *Pediatr Nephrol* 2007; 22: 1309-13.
60. Boyer O, Moulder JK, Somers MJG. Focal and segmental glomerulosclerosis in children: a longitudinal assessment. *Pediatr Nephrol* 2007; 22: 1159-66.
61. Shatat IF, Schoeneman M, Flynn JT et al. Association of steroid and cyclosporin resistance in focal segmental glomerulosclerosis. *Pediatr Nephrol* 2007; 22: 834-9.
62. Schwaderer P, Knuppel T, Konrad M et al. Clinical course and NPHS2 analysis in patients with late steroid-resistant nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol* 2008; 23: 251-6.
63. Berg U, Bohlin AB. Renal hemodynamics in minimal change nephrotic syndrome in childhood. *Int Pediatr Nephrol* 1982; 3: 187-92.
64. Waldherr R, Gubler M, Levy M et al. The significance of pure mesangial proliferation in idiopathic nephrotic syndrome. *Clin Nephrol* 1978; 10: 171-9.
65. International Study of Kidney Disease in Children. The primary nephrotic syndrome in children. Identification of patients with minimal change nephrotic syndrome from initial response to prednisone. *J Pediatr* 1981; 98: 561-4.
66. Batinić D. Bolesti bubrega i mokraćnih organa. U: Zergollern Lj. Reiner-Banovac Ž, Barišić I i sur, ur. Pedijatrija. Medicinska biblioteka Zagreb, 1994; 1079-296.
67. Cohen AH, Border WA, Glassock RJ. Nephrotic syndrome with glomerular mesangial IgM deposits. *Lab Invest* 1978; 38: 610-19.
68. Habib R, Girardin E, Gagnadoux MF et al. Immunopathological findings in idiopathic nephrosis: clinical significance of glomerular "immune deposits". *Pediatr Nephrol* 1988; 2: 402-8.
69. Al-Saran K, Mirza K, Al-Ghanam G et al. Experience with levamisole in frequently relapsing, steroid-dependent nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol* 2006; 21: 201-5.
70. 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 (4): 581-6.
71. Kawasaki Y, Suzuki S, Hashimoto K et al. Long-term efficacy of low-density lipoprotein apheresis for local and segmental glomerulosclerosis. *Pediatr Nephrol* 2007; 22: 889-92.
72. Ito S, Machida H, Inaba A et al. Amelioration of steroids and cyclosporine-resistant nephrotic syndrome by pravastatin. *Pediatr Nephrol* 2007; 22: 603-6.
73. Delucchi A, Cano F, Rodriguez E et al. Enalapril and prednisone in children with nephrotic-range proteinuria. *Pediatr Nephrol* 2000; 14: 1088-91.
74. Trainin EB, Boichis H, Spitzer A et al. Late non responsiveness to steroids in children with the nephrotic syndrome. *J Pediatr* 1975; 87: 519-23.
75. Bagga A, Hari P, Srivastava RN. Prolonged versus standard prednisolone therapy for initial episode of nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol* 1999; 13: 824-7.
76. Ehrlich JH, Brohdel J. Long versus standard prednisone therapy for initial treatment of idiopathic nephrotic syndrome in children. *Arbeitsgemeinschaft für Padiatrische Nephrologie. Eur J Pediatr* 1993; 152: 357-61.
77. Ksiazek J, Wyszynska T. Short versus long initial prednisone treatment in steroid-sensitive nephrotic syndrome in children. *Acta Paediatr* 1995; 84: 889-93.
78. Norero C, Delucchi A, Lagos E et al. Initial therapy of primary nephrotic syndrome in children: evaluation in a period of 18 months of two prednisone treatment schedules. Chilean Co-operative Group of Study of Nephrotic Syndrome in Children. *Rev Med Chil* 1996; 124: 567-72.
79. Geier P, Jurenčak R, Zapletalova J. Treatment of the first episode of nephrotic syndrome in children. *Pediatr Nephrol* 2006; 21: 1779-80.
80. Arbeitsgemeinschaft für Padiatrische Nephrologie. Alternate-day vs. Intermittent prednisone in frequently relapsing nephrotic syndrome. *Lancet* 1979; 401-3.
81. Murnaghan WM, Vasmant D, Bensman A. Pulse methylprednisolone therapy in severe idiopathic childhood nephrotic syndrome. *Acta Paediatr Scand* 1984; 73: 733-9.
82. International Study of Kidney Disease in Children. Early identification of frequent relapsers among children with minimal change nephrotic syndrome. *J Pediatr* 1982; 101: 514-8.
83. Broyer M, Meyrier A, Niaudet P et al. Minimal change and focal and segmental glomerular sclerosis. U: Cameron JS, Davison MA, Grunfeld JP et al, ur. *Oxford Textbook of Clinical Nephrology*. Oxford Medical Publications, Oxford 1992: 493-535.
84. Latta K, von Schnakenburg C, Ehrlich JHH. A meta-analysis of cytotoxic treatment for frequently relapsing nephrotic syndrome in children. *Pediatr Nephrol* 2001; 16: 271-82.
85. Vester U, Kranz B, Zimmermann S et al. Cyclophosphamide in steroid-sensitive nephrotic syndrome: outcome and outlook. *Pediatr Nephrol* 2003; 18: 661-4.
86. International Study of Kidney Disease in Children. Prospective controlled trial of cyclophosphamide therapy in children with the nephrotic syndrome. *Lancet* 1974; 423-7.
87. Siegel NJ, Gaudio KM, Krassner LS et al. Steroid dependent nephrotic syndrome in children: histopathology and relapses after cyclophosphamide treatment. *Kidney Int* 1981; 19: 454-9.

88. Brodehl J, Brandis M, Helmchen U et al. Cyclosporin A treatment in children with minimal change nephrotic syndrome and focal segmental glomerulosclerosis. *Klin Wochenschr* 1988; 66: 1126-37.
89. 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.
90. Mendizabal S, Zamora I, Berbel O et al. Mycophenolate mofetil in steroid/cyclosporine-dependant/resistant nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol* 2005; 20: 914-19.
91. Chandra M, Susin M, Abitbol C. Remission of relapsing childhood nephrotic syndrome with mycophenolate mofetil. *Pediatr Nephrol* 2000; 14: 224-6.
92. Abramowicz M, Barnett HL, Edelmann CM Jr et al. Controlled trial of azathioprine in children with nephrotic syndrome. A report for the international study of kidney disease in children. *Lancet* 1970; 7654: 959-61.
93. Smith GC. Is there a role for rituximab in the treatment of idiopathic childhood nephrotic syndrome? *Pediatr Nephrol* 2007; 22: 893-8.
94. Dotsch J, Muller-Wiefel E, Kemper MJ. Rituximab: is replacement of cyclophosphamide and calcineurin inhibitors in steroid-dependent nephrotic syndrome possible? *Pediatr Nephrol* 2008; 23: 3-7.
95. Nakayama M, Kamei K, Nozu K et al. Rituximab for refractory focal segmental glomerulosclerosis. *Pediatr Nephrol* 2008; 23: 481-5.
96. Boyer O, Moulder JK, Grandin L et al. Short and long-term efficacy of levamisole as adjunctive therapy in childhood nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol* 2008; 23: 575-80.
97. Mendoza SA, Reznik VM, Griswold W et al. Treatment of steroid resistant focal segmental glomerulosclerosis with pulse methyl prednisolone and alkylating agents. *Pediatr Nephrol* 1990; 4: 303-7.
98. Tune BM, Kirpekar RK, Reznik VM 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: 84-8.
99. Guillot AP, Kim MS. Pulse steroid therapy does not alter the course of focal segmental glomerulosclerosis. *J Am Soc Nephrol* 1993; 4: 276.
100. Tarshish P, Tobin JN, Bergstein J et al. Cyclophosphamide does not benefit patients with focal segmental glomerular sclerosis. A report of the International Study of Kidney Disease in Children. *Pediatr Nephrol* 1996; 10: 590-3.
101. Elhance R, Gulati S, Kher V et al. Intravenous pulse cyclophosphamide - a new regimen for steroid-resistant minimal change nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol* 1994; 8: 1-3.
102. Rennert WP, Kala UK, Jacobs D et al. Pulse cyclophosphamide for steroid-resistant focal segmental glomerulosclerosis. *Pediatr Nephrol* 1999; 13: 113-6.
103. 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.
104. Ponticelli C, Rizzoni G, Edelfonti A et al. A randomized trial of cyclosporine in steroid-resistant idiopathic nephrotic syndrome. *Kidney Int* 1993; 43: 1377-84.
105. Niaudet P and the French Society of Pediatric Nephrology. Treatment of childhood steroid resistant idiopathic nephrosis with a combination of cyclosporine and prednisone. *J Pediatr* 1994; 125: 981-5.
106. Milliner D, Morgenstern BZ. Angiotensin converting enzyme inhibitor for reduction of proteinuria in children with steroid resistant nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol* 1991; 5: 587-90.
107. Copelovitch L, Guttenberg M, Pollak MR et al. Renin-angiotensin axis blockade reduces proteinuria in presymptomatic patients with familial FSGS. *Pediatr Nephrol* 2007; 22: 1779-84.

Summary

NEPHROTIC SYNDROME AFTER THE FIRST YEAR OF LIFE

M. Saraga

Nephrotic syndrome (NS) is usually sporadic, idiopathic, rarely familiar, syndromic, and secondary after first year of life. It is defined by proteinuria, hypoproteinemia, hypoalbuminemia, hyperlipidemia, and edema. The causes and pathogenesis of NS are various, mostly unknown. Increased permeability of capillary wall might be the result of T cells dysfunction or it's genetically determined submicroscopic changes. Although NS are expressed by similar clinical picture they differ from each other by lasting of symptoms, their frequency, and by response to corticosteroid (CS) medications. The histological background of NS is different. Nowadays, 4 main pathohistologic pictures of NS are predominant (minimal change NS, focal segmental glomerulosclerosis, diffuse mesangial proliferation, and IgM nephropathy). Although the pathohistological picture very often determines the clinical picture and therapeutic approach, there is a great overlapping between them which makes the histological picture less relevant. Due to that fact the best option for clinician is to divide NS in to two groups: CS sensitive NS and CS resistant NS no matter to pathohistologic background. Only in the cases of the CS resistance it would be advisable to perform kidney biopsy and/or gene analysis. Besides CS many other immunosuppressive drugs are used in the therapy of NS like alkylating agents (cyclophosphamide, chlorambucyl, and azathioprine), cyclosporine, levamisol, and rituximab. The combinations of mentioned medications are sometimes used. Symptomatic therapy consists of plasma and human albumin infusions, diuretics, and antihypertensive drugs. The special roles in the therapy of NS have renoprotective medications (ACE inhibitors and inhibitors of angiotensin 2 receptors) which act non specifically but very effective in the decreasing of the proteinuria. Many measures are conducted in order to decrease possible complications of NS (diet regime, special immunization program, anticoagulant therapy, antilypemic therapy etc.). As the treatment may have many serious complications it is sometimes important to assess the cost and benefits of the treatment. Furthermore, it is necessary to inform parents about all aspects of the natural history and therapy of the illness in order to get informed consent for the treatment of NS.

Descriptors: NEPHROTIC SYNDROME, CHILDREN, MINIMAL CHANGE NEPHROTIC SYNDROME, FOCAL SEGMENTAL GLOMERULOSCLEROSIS, DIFFUSE MESANGIAL PROLIFERATION, CORTICOSTEROID TREATMENT