



Letter to Editor

Nephrotic Syndrome in Children with This Condition

Masoud Rezagholizamenjany^{1*}, Parsa Yousefichaijan²

1. School of Medicine, Arak University of Medical Sciences, Arak, Iran.

2. Amir Kabir Hospital, Department of Pediatric Nephrology, Arak University of Medical Sciences, Arak, Iran.

* **Corresponding Author:** Masoud Rezagholizamenjany; P.O. Box 3819693345, Amir-Kabir Hospital, Parastar Square, Arak, Iran.

Tel: +98 86 3457 3785. **Email:** masoudrezagholi074@gmail.com

Article history

Received: 20 November 2018

Accepted: 26 January 2019

Published online: 04 February 2019

Nephrotic syndrome

Nephrotic syndrome is a manifestation of glomerular disease as a proteinuria in the nephrotic and triad of hypoalbuminemia, edema, hyperlipidemia, and high protein in the urine. Nephrotic proteinuria is defined as protein excretion of more than 40 mg/m² of body surface per hour or protein to creatinine ratio of more than 2-3 at the first morning urine sample. Its annual incidence in most western countries is 2-3 cases per 100000 children per year, and in developing countries it is often higher due to malaria (1). New findings in this area are often about treatment, which are evaluated and reviewed in following.

Etiology

Most people with nephrotic syndrome have primary or idiopathic forms. The idiopathic nephrotic syndrome associated with glomerular injury is a disease with minimal change (most common) of segmental focal glomerulosclerosis, membranoproliferative glomerulonephritis, membranous nephropathy, and disseminated mesenchyma proliferation. These etiologies have a different age distribution. Nephrotic syndrome can also be secondary to systemic diseases such as lupus erythematosus, henochschoen linpeppora, malignancy (lymphoma and leukemia), and infections (hepatitis, HIV and malaria)(2).

Pathophysiology

Ground imbalance in nephrotic syndrome is associated with increased permeability of the wall of glomerular capillary and leads to massive proteinuria and hypoblominemia. The extensive edema of pediculosis in biopsy (a sign of idiopathic nephrotic syndrome) suggests the pivotal role of podocytes. The idiopathic nephrotic syndrome is associated with complex disorders in the immune system, especially T cell dependent immunity. In focal segmental glomerulosclerosis, a factor in the plasma, which is probably produced from a group of activated lymphocytes, is responsible for increasing the capillary wall permeability. On the other hand, there are mutations in PDs (Podocin and Alpha-Aktine 4) and MYH4 (Pododius gene) with segmental focal glomerulosclerosis. Other mutations in the steroid-dependent nephrotic syndrome occur in the NPHS2 (Podovine) and WT1 genes, and other components of the glomerular filtration system such as perinatal grooves including curvilinear, NEPH1, and CD2-dependent protein (3).

Two reasons why serum lipids (cholesterol and triglycerides) have increased in nephrotic conditions. Generalized synthesis of hypoalbuminemia increases proteins in the liver, including lipoproteins. The same reason is the increase in coagulation factors and subsequently increased risk of thrombosis. In addition, lipid catabolism has been decreasing as a result of a decrease in lipoprotein lipase levels associated with increased urinary excretion of this enzyme. Patients with nephrotic syndrome are at increased risk of infection (sepsis,

peritonitis, pyelonephritis), especially with encapsulated organisms such as *Streptococcus pneumoniae* and *Haemophilus influenzae*. The reason for this is the loss of the complement factor C3b and eponiums, such as the B-factor of propylene and immunoglobulins from the urine (4).

Pathology

In this area, there isn't any new information to analyze. In Neurotic Syndrome with Minimum Changes (MCNS), about 85% of all cases of nephrotic syndrome in children are glomeruli or natural, or a slight increase in mesenchyroid and matrix cells. The findings of the immunofluorescence microscope were typically negative. But in the electroscopic microscope, the epithelial cells of the papilla are easily visible. An electron microscope indicates an increase in the number of mesenchyloes and matrix cells along with the apex of the epithelial cells. Nearly 50% of patients with this type of tissue damage respond to corticosteroid therapy. Follicular glomerulosclerosis (FSGS) is a glomerular injury that is also focal. Secondary injuries to HIV infection, bladder reflux and ureteral injecting and heroin and other obesity drugs are seen. The disease is often progressive and leads to glomerular involvement and causes mostly end stage in patients with renal disease (5).

Clinical manifestations

Symptoms such as anorexia, irritability, abdominal pain and diarrhea are common features of idiopathic nephrotic syndrome with minimal changes, lack of hypertension and Gaucher hematuria. Differential diagnosis in a child with clear edema involves protein entropy, hepatic failure, heart failure, acute or chronic glomerulonephritis, and malnutrition of the protein (6). Differential diagnosis other than nephrotic with minimal changes should be considered in children less than one year of age with a family history of nephrotic syndrome with presence of extra-renal findings (such as arthritis, rash, anemia), high blood pressure or pulmonary edema, acute or chronic renal failure, and clear hematuria (5).

Diagnosis

In the urine analysis, proteinuria was observed at + 3+ or + 4+. In 20% of children, there is a microscopic hematuria, in the urine sample, the ratio of protein to creatinine is 2 and excretion of urine protein per square meter per hour is 40. The serum creatinine level is usually normal, but it may increase abnormally in case of decreased renal function due to decreased intravascular volume. Serum albumin is less than 2.5 gr/dl and high levels of serum cholesterol and triglyceride. The level of normal serum supplementation is normal. If the patient's presentation is consistent with a standard clinical presentation of nephrotic syndrome with minimal changes, kidney biopsy is not common. The damage to the microscope is seen as a proliferation of mesenchyloidal cells and segmental scars. In the immunofluorescence microscope, segmented regions of sclerosis are positive for IgM and C3 staining. A glomerular luminal capillary luminal capillary is seen in a segmental scar electron microscope in the glomerular cell (7).

Treatment

In this section, at first the routine methods of treating these patients are evaluated and in following new methods are discussed. Children with an uncomplicated nephrotic syndrome between the ages of one and eight years old are likely to have an MCNS responding to steroid and steroid therapy can be initiated without a biopsy of the kidney. Children with non-MCNS manifestations (clear hematuria, high blood pressure, kidney failure, serum deficiency, aged under-1 or over 8 years of age) should be treated with a renal biopsy candidate before treatment (16). Assuming the diagnosis of MCNS, it should be prescribed prednisolone with a single dose of 60 mg/m² (with a maximum dose of 80 mg) for 4-6 weeks (8). This 6-week treatment period with daily steroids, compared to the shorter periods of the recommended daily regimen, leads to obviously less obvious symptoms. About 80-90% of children respond to steroid therapy within 3 weeks (quality improvement, diuresis, negative urine or brief Protein view in 3 consecutive days). A significant number of patients respond to prednisolone therapy during the first 5 weeks (9).

About new methods of patients treating, different drugs have been shown to be effective in evaluating their therapeutic effect on Nephrotic Syndrome. Of these drugs, we can mention retoximab, which have been used in various nephrotic syndrome that is dependent or resistant to steroids, and have been shown its beneficial effects (10-12). Other treatments that can be used in these patients include cyclosporine (10), vitamin D (13, 14), calcium (15), and other new therapies. All of these points clear the importance of considering the use of new therapies in these patients.

Acknowledgment

This article has been prepared in collaboration with Arak University of Medical Sciences, and we thank all those who helped us with this article.

Author Contribution

All authors had standard writing standards based on the recommendations of the International Committee of Medical Journal Publishers.

Conflict of Interest

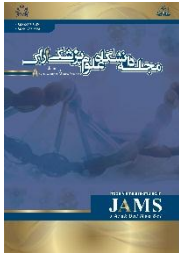
The authors hereby state that there are no conflicts of interest in the present research.

© Copyright (2019) Arak University of Medical Sciences

Use your device to scan and
read this article online:



Rezagholizamenjany M., Yousefichaijan P. Nephrotic Syndrome in Children with This Condition.
J Arak Uni Med Sci. 2019; 21(7): 1-7.



JAMS

مجله علمی پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی اراک

دوره بیست و یک، شماره هفت، بهمن و اسفند ۱۳۹۷

journal homepage: <http://jams.arakmu.ac.ir>



مجله دانشگاه علوم پزشکی اراک

نامه به سردبیر

سندرم نفروتیک در کودکان مبتلا به این بیماری

مسعود رضاقلی ضامنجان^{۱*}، پارسا یوسفی چایجان^۲

۱. دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی اراک، اراک، ایران.

۲. بیمارستان امیرکبیر، مرکز نفرولوژی اطفال، دانشگاه علوم پزشکی اراک، اراک، ایران.

* نویسنده مسئول: مسعود رضاقلی ضامنجان؛ ایران، اراک، میدان پرستار، بیمارستان امیرکبیر، کد پستی: ۳۸۱۹۶۹۳۳۴۵.

شماره تماس: ۳۷۸۵ ۳۴۵۷ ۸۶ ۹۸+

پست الکترونیک: masoudrezagholi074@gmail.com

تاریخ دریافت: ۹۷/۰۸/۲۹

تاریخ پذیرش: ۹۷/۱۱/۰۶

تاریخ انتشار: ۹۷/۱۱/۱۵

سندرم نفروتیک

سندرم نفروتیک به عنوان تظاهراتی از بیماری گلومرولی به صورت پروتئینوری در حد نفروتیک و تریاد هیپوآلبومینمی، ادم، هیپرلیپیدمی و از دست دادن پروتئین در ادرار به میزان بالا شناخته می‌شود. پروتئینوری در حد نفروتیک به صورت دفع پروتئین بیش از ۴۰ میلی‌گرم به ازای هر مترمربع وزن بدن در ساعت یا نسبت پروتئین به کراتینین بیش از ۳-۲ به ۱ در اولین نمونه ادرار صبحگاهی تعریف می‌شود. بروز سالیانه‌ی آن در بیشتر کشورهای غربی ۲ تا ۳ مورد به ازای هر ۱۰۰۰۰۰ کودک در سال است و در کشورهای توسعه نیافته غالباً به دلیل مالاریا میزان آن بالاتر است (۱). یافته‌های جدید در این زمینه اغلب درباره درمان بوده است که در ادامه مورد ارزیابی و بررسی قرار گرفته‌اند.

اتیولوژی

اکثر مبتلایان سندرم نفروتیک به فرم اولیه یا ایدیوپاتیک آن مبتلا هستند. سندرم نفروتیک ایدیوپاتیک همراه با صدمات

گلومرولی شامل بیماری با حداقل تغییرات (شایع‌ترین) گلومرولواسکلروز فوکال سگمنتال، گلومرولونفریت ممبرانوپرولیفراتیو، نفروپاتی ممبرانو و پرولیفراسیون منتشر مزانشیال هستند. این اتیولوژی‌ها توزیع سنی متفاوتی دارند. سندرم نفروتیک هم‌چنین می‌تواند یک آسیب ثانویه به بیماری‌های سیستمیکی چون لوپوس اریتماتوز، هنوخ شوئن لاین پورپورا، بدخیمی (لنفوم و لوکمی) و عفونت‌ها (هیپاتیت، HIV و مالاریا) باشد (۲).

پاتوفیزیولوژی

اختلال زمینه‌ای در سندرم نفروتیک به صورت افزایش نفوذپذیری دیواره‌ی مویرگی گلومرولی است و به پروتئینوری ماسیو و هیپوآلبومینمی منجر می‌شود. افاسمان وسیع زواید پایی پدوسیت‌ها در بیوپسی (علامت بارز سندرم نفروتیک ایدیوپاتیک) نقش محوری پدوسیت‌ها را مطرح می‌کند. سندرم نفروتیک ایدیوپاتیک با اختلالات پیچیده‌ای در سیستم ایمنی به ویژه ایمنی وابسته به سلول T همراهی

مزانشیال و ماتریکس در کنار افاسمان زواید پای سلول‌های اپی تلیال است. قریب به ۵۰ درصد بیماران مبتلا به این نوع آسیب بافتی به درمان کورتیکواستروئید پاسخ می‌دهند. در گلومرولواسکلروز فوکال سگمنتال (FSGS) آسیب گلومرولی هم فوکال است. آسیب‌های ثانویه به عفونت HIV، ریفلاکس مثانه به حالب، مصرف تزریقی هروئین و سایر مواد مخدر دیده می‌شود. بیماری در این حالت غالباً پیش‌رونده است و به درگیری گلومرول‌ها منجر شده و در اکثر مبتلایان باعث بیماری کلیوی مرحله انتهایی (ESRD) می‌شود (۵).

تظاهرات بالینی

علائمی چون آنورکسی، تحریک‌پذیری، درد شکم و اسهال شایع هستند. از مشخصه‌های شایع سندرم نفروتیک ایدیوپاتیک با تغییرات حداقل، فقدان فشار خون بالا و هماچوری گروس می‌باشد. تشخیص‌های افتراقی در کودک با ادم واضح شامل انتروپاتی از دست‌دهنده پروتئین، نارسایی کبدی، نارسایی قلبی، گلومرولونفریت حاد یا مزمن و سوء تغذیه پروتئین می‌شود (۶). تشخیص افتراقی دیگری به جز نفروتیک با حداقل تغییرات بایستی در کودکان زیر یکسال با سابقه‌ی خانوادگی سندرم نفروتیک با حضور یافته‌های خارج کلیوی (چون آرتریت، راش، آنمی) فشار خون بالا یا ادم ریوی، بی‌کفایتی کلیوی حاد یا مزمن و هماچوری واضح مدنظر قرار می‌گیرد (۵).

تشخیص

در آنالیز ادراری، پروتئینوری در حد ۳+ یا ۴+ مشاهده شد. در ۲۰ درصد کودکان هماچوری میکروسکوپی وجود دارد. در نمونه ادرار، نسبت پروتئین به کراتینین از ۲ و دفع پروتئین ادراری به ازای مترمربع در ساعت از ۴۰ فراتر می‌رود. میزان کراتینین سرم معمولاً طبیعی است، ولی ممکن است در صورت کاهش کارکرد کلیه ناشی از کاهش حجم داخل عروقی به طور غیرطبیعی بالا رود. آلبومین سرم کمتر از ۲/۵ گرم بر دسی‌لیتر و سطوح کلسترول و تری‌گلیسرید سرم بالا است. سطح کمپلمان سرم طبیعی است. در صورت تطابق تظاهرات بیمار با تابلوی بالینی استاندارد سندرم نفروتیک با حداقل تغییرات انجام بیوپسی کلیه

دارد. در گلومرولواسکلروز فوکال سگمنتال، فاکتوری درپلازما که احتمالاً از گروهی از لنفوسیت‌های فعال شده تولید می‌شود، مسئول افزایش نفوذپذیری دیواره‌ی مویرگی است. از طرف دیگر، جهش‌هایی در پروتئین‌های پدوسیتی (پدوسین و آلفا‌کتین ۴) و MYH4 (ژن پدوسیت) با گلومرولواسکلروز فوکال سگمنتال همراهی دارند. سایر جهش‌ها در سندرم نفروتیک وابسته به استروئید در ژن‌های NPHS2 (پدوسین) و WT1، سایر اجزاء دستگاه تصفیه گلوومرولی مثل شیارهای سوراخ‌دار شامل نفرین، NEPH1 و پروتئین وابسته به CD2 اتفاق می‌افتد (۳).

در وضعیت نفروتیک به دو دلیل سطح سرمی لیپید (کلسترول و تری‌گلیسریدها) افزایش یافته است. سنتز جنرالیزه هیپوآلبومینمی موجب افزایش پروتئین‌ها از جمله لیپوپروتئین‌ها در کبد می‌شود. دلیل افزایش فاکتورهای انعقادی و متعاقباً افزایش ریسک ترومبوز نیز همین مطلب است. به علاوه، کاتابولیسم لیپید نیز در نتیجه‌ی کاهش سطح لیپوپروتئین لیپاز وابسته به افزایش دفع ادراری این آنزیم رو به کاهش گذاشته است. مبتلایان به سندرم نفروتیک تحت خطر ابتلا به عفونت‌ها (سپسیس، پریتونیت، پیلونفریت) خصوصاً با ارگاناسم‌های کپسول‌داری چون استرپتوکوک پنومونیه و هموفیلوس آنفلوآنزا هستند. دلیل این مسئله از دست رفتن فاکتور کمپلمان C3b و اپسونین‌هایی چون فاکتور B پروپردین و ایمونوگلوبولین‌ها از ادرار است (۴).

پاتولوژی

در این قسمت اطلاعات جدیدی وجود ندارد که بتواند در این مقاله مورد بحث و ارزیابی قرار بگیرد. در سندرم نفروتیک با حداقل تغییرات (MCNS)، حدود ۸۵ درصد کل موارد سندرم نفروتیک کودکان گلومرول‌ها یا طبیعی بوده یا افزایش مختصری در سلول‌های مزانشیال و ماتریکس نشان می‌دهند. یافته‌های میکروسکوپ ایمونوفلورسانس به طور تبیین منفی بود. ولی در میکروسکوپ الکترونی افاسمان زواید پای سلول‌های اپیتلیال به آسانی قابل رؤیت است. میکروسکوپ الکترونی نشان‌گر افزایش تعداد سلول‌های

درباره‌ی روش‌های جدید درمانی در این بیماران، از داروهایی که در مقالات جدید تاثیر درمانی آن‌ها بر روی سندرم نفروتیک ارزیابی شده است، اثر متفاوتی مشاهده شده است. از این داروها می‌توان به رتوکسیماب اشاره کرد که در بیماران متفاوت وابسته به استروئید یا مقاوم به آن استفاده شده و اثرات مفیدی نیز از آن گزارش شده است (۱۰-۱۲). از سایر عوامل درمانی که در این دسته از بیماران می‌توانند مورد استفاده قرار گیرند، می‌توان به سیکلوسپورین (۱۰)، ویتامین دی (۱۳، ۱۴)، کلسیم (۱۵) و سایر روش‌های جدید در این زمینه اشاره کرد. تمامی این موارد اهمیت توجه به استفاده از روش‌های درمانی جدید در این دسته از بیماران را مشخص می‌کند.

تقدیر و تشکر

این مقاله با همکاری دانشگاه علوم پزشکی اراک تهیه شده است. بدین وسیله از تمامی افرادی که ما را در تهیه این مقاله یاری کرده‌اند تشکر می‌نماییم.

سهم نویسندگان

نویسندگان معیارهای استاندارد نویسندگی بر اساس پیشنهادات کمیته بین‌المللی ناشران مجلات پزشکی را دارا بودند.

تضاد منافع

بدین وسیله نویسندگان تصریح می‌نمایند که هیچ‌گونه تضاد منافی در خصوص پژوهش حاضر وجود ندارد.

مرسوم نیست. آسیب در میکروسکوپ نوری به صورت پرولیفراسیون سلول مزانشیال و اسکارهای سگمنتال دیده می‌شود. در میکروسکوپ ایمونوفلورسانس مناطق اسکروز سگمنتال از نظر رنگ پذیری IgM و C3 مثبت هستند. در میکروسکوپ الکترونی اسکار سگمنتال در کلافه گلوامرولی و انسداد لومن مویرگی گلوامرولی رؤیت می‌شود (۷).

درمان

در این بخش، ابتدا روش‌های معمول و روتین درمان این بیماران ارزیابی شده و در ادامه روش‌های جدید مورد بحث قرار می‌گیرند. کودکان با بروز سندرم نفروتیک غیرعارضه‌دار بین ۱ تا ۸ سالگی احتمالاً به MCNS پاسخ دهنده به استروئید مبتلا هستند و درمان با استروئید را می‌توان در آنان بدون بیوپسی تشخیصی کلیه آغاز کرد. کودکانی با تظاهرات غیرمنطبق با MCNS (هماچوری واضح، فشار خون بالا، نارسایی کلیه، افت کمپلمان سرم، سن زیر یکسال یا بالای ۸ سال) را باید قبل از درمان کاندید بیوپسی کلیه کرد. با فرض تشخیص MCNS بایستی (پس از تأیید تست PPD منفی و تجویز واکسن پنوموکوک پلی‌والان) پردنیزولون را با تک دوز ۶۰ میلی‌گرم بر مترمربع روزانه (با دوز حداکثر ۸۰ میلی‌گرم) برای ۴ تا ۶ هفته پیاپی تجویز کرد (۸). چنین دوره‌ی درمانی ۶ هفته‌ای با استروئید روزانه در مقایسه با دوره‌های کوتاه‌تر درمان روزانه توصیه شده قبلی، منجر به نمودهای واضحاً کمتری می‌شود. قریب ۸۰ تا ۹۰ درصد کودکان طی ۳ هفته به درمان استروئیدی پاسخ می‌دهند (بهبود کیفیت، دیورز، ادرار منفی یا مختصر از نظر پروتئین در ۳ روز پیاپی). تعداد قابل توجهی از مبتلایان طی ۵ هفته‌ی اول به درمان پردنیزولون پاسخ می‌دهند (۹).

References

1. Yousefichaijan P, Rezagholizamenjany M, Rafiei F, Taherahmadi H, Rafiei M. The Relationship between Blood Biomarkers Level and the Prognosis of Nephrotic Syndrome in the Children. *International Journal of Pediatrics*. 2016; 4(9):3489-97.
2. Yousefichaijan P, Rezagholizamenjany M, Safi F, Rafiei F, Arjmand A. Detection of Extended-Spectrum Beta-Lactamases in *Escherichia coli* Isolates and it's Correlation with Vesicoureteral Reflux Nephropathy. *Arch Pediatr*. 2018; 6(3):e12101.
3. Yousefichaijan P, Rezagholizamenjany M, Dorreh F, Rafiei M, Taherahmadi H, Niyakan Z, et al. Comparison of development indicators, according to ages and stages questionnaires in children with pollakiuria compared to healthy children. *Nephro-Urology Monthly*. 2017; 9(4).
4. Alinejad S, Yousefichaijan P, Rezagholizamenjany M, Rafie Y, Kahbazi M, Arjmand A. Nephrotoxic Effect of Gentamicin and Amikacin in Neonates with Infection. *Nephro-Urology Monthly*. 2018(In Press).
5. Salarzaei M, Saravani S, Heydari M, Aali H, Malekzadegan A, Soofi D, et al. Prevalence of Urinary Tract Infection in Children with Nephrotic Syndrome. *International Journal of Pharmaceutical Sciences and Research*. 2017; 8(7):1346-50.
6. Batishcheva G, Zhdanova O, Nastausheva T, Goncharova N, Chernov Y. New methods to detect early manifestations of adverse side effects of glucocorticosteroids in children. *Research Results in Pharmacology*. 2018; 4(1): 27-32.
7. Kari JA, Quinlan C, Deanfield J, Shroff R, Tullus K. Endothelial dysfunction in children with steroid-resistant nephrotic syndrome. *Iranian Journal of Pediatrics*. 2017; 27(4).
8. Tullus K, Webb H, Bagga A. Management of steroid-resistant nephrotic syndrome in children and adolescents. *The Lancet Child & Adolescent Health*. 2018.
9. Lieberman KV, Pavlova-Wolf A. Adrenocorticotrophic hormone therapy for the treatment of idiopathic nephrotic syndrome in children and young adults: a systematic review of early clinical studies with contemporary relevance. *Journal of nephrology*. 2017; 30(1):35-44.
10. Guignonis V, Dallochio A, Baudouin V, Dehennault M, Hachon-Le Camus C, Afanetti M, et al. Rituximab treatment for severe steroid-or cyclosporine-dependent nephrotic syndrome: a multicentric series of 22 cases. *Pediatric Nephrology*. 2008; 23(8):1269.
11. Popko K, Górska E, Kuźma-Mroczkowska E. Effectiveness of rituximab in nephrotic syndrome treatment. *Central-European journal of immunology*. 2017; 42(3):313.
12. Ravani P, Rossi R, Bonanni A, Quinn RR, Sica F, Bodria M, et al. Rituximab in children with steroid-dependent nephrotic syndrome: a multicenter, open-label, noninferiority, randomized controlled trial. *Journal of the American Society of Nephrology*. 2015:ASN. 2014080799.
13. Aggarwal A, Yadav AK, Ramachandran R, Kumar V, Kumar V, Sachdeva N, et al. Bioavailable vitamin D levels are reduced and correlate with bone mineral density and markers of mineral metabolism in adults with nephrotic syndrome. *Nephrology*. 2016; 21(6):483-9.
14. Selewski DT, Chen A, Shatat IF, Pais P, Greenbaum LA, Geier P, et al. Vitamin D in incident nephrotic syndrome: a Midwest Pediatric Nephrology Consortium study. *Pediatric Nephrology*. 2016; 31(3):465-72.
15. Banerjee S, Basu S, Sen A, Sengupta J. The effect of vitamin D and calcium supplementation in pediatric steroid-sensitive nephrotic syndrome. *Pediatric Nephrology*. 2017; 32(11):2063-70.