



תסמונת נפרוטית בילדים

אפידמיולוגיה

- תסמונת נפרוטית נפוצה בילדים פי 15 מאשר במבוגרים.
- שיעור היארעות: 2-3:100,000
- רובם המוחלט של מקרי תסמונת נפרוטית בילדים נובעים ממחלת MCD המגיבה לסטרואידים.

הגדרות

- הפרשת חלבון תקינה בשתן: $4 \text{ mg/m}^2/\text{hr} >$
- פרוטאינוריה לא נפרוטית: $40 \text{ mg/m}^2/\text{hr} >$

• סיבות:

• Transient

• Orthostatic

• Glomerular: HSP, post inf. GN, Pyelonephritis, etc.

- מאפייני תסמונת נפרוטית:

□ שתן נפרוטי: $40 \text{ mg/m}^2/\text{hr} <$

□ היפואלבומיניה: $2.5 \text{ gr/dL} >$

□ היפרכולסטרולמיה/היפרליפידמיה $< 275 \text{ מ"ג/ד"ל}$

□ בצקות

אטיולוגיה

- 90% מהילדים – Idiopathic nephrotic syndrome

 - Minimal change disease - 85%

 - FSGS - 10%

 - Mesangial proliferation - 5%

- 10% מהילדים – מחלות סיסטמיות, סיבות משניות, או מחלות גלומרולריות/מולדות.

תסמונת נפרוטית - פתופיזיולוגיה

- עלייה בחדירות של הקפילרות הגלומרולריות, המובילה לפרוטנאינוריה מאסיבית והיפואלבומינמיה.
- מנגנון הפגיעה המדויק אינו לגמרי ידוע ומשתנה בין המחלות השונות. (פגיעה במטען השלילי של ה - GP ב MCD, מוטציות בחלבוני הפודוציטים ב FSGS, ועוד).
- ירידה באלבומין ← ירידה בלחץ האונקוטי ויציאת טרנסודאט לחלל האינט' ← ירידת נפח ופרפוזיה כלייתית ← הפעלת RAAS, ADH ← צבירת עוד נוזלים.

המשך - פתופיזיולוגיה

- עלייה ביצור ליפידים (TG, כולסטרול) בשני מנגנונים: עלייה בסינתזה כבדית עקב ההיפואלבומינמיה, וירידה בקטבוליזם הליפידים עקב איבוד אנזימי פירוק שומנים בשתן.
- עלייה בסינתזה של פקטורי קרישה, ואיבוד גורמים נוגדי קרישה בשתן ← סיכון יתר לקרישתיות.

ת"נ אידיופאטית

- 90% מהמקרים של תסמונת נפרוטית בילדים
- פי 2 יותר גברים מנשים
- גיל ההופעה – 2-6 שנים, בגילאים צעירים יותר MCD, ככל שגדלים יותר סיכוי ל FSGS.
- 3 סוגים היסטולוגיים:
 - MCD (85%) - השטחת פודוציטים ב-EM, ללא ממצאים ב IM. 95% תגובה לסטרואידים.
 - FSGS (10%) - ריבוי מזנגיום, הצטלקות סגמנטלית, IgM ו- C3 ב IM. 20% תגובה לסטרואידים, לרוב מחלה פרוגרסיבית, ESRD
 - Mesangial proliferation (5%) – ריבוי תאים מזנגיאליים ותאי מטריקס, שקיעת IgA | IgM, 50% תגובה לסטרואידים.

ת"נ אידיופאטית – קליניקה אפיינית

- בצקת קלה – בינונית, בד"כ פרי – אורביטלית ובגפיים תחתונות. (א"מ עם תגובה אלרגית!)
- עם הזמן הבצקת מחמירה, עם היווצרות מיימת, תפליט פלאורלי, בצקת בשק האשכים.
- בנוסף: אנורקסיה, אי-שקט, כאב בטן, שלשול
- פחות נפוץ: יל"ד, המאטוריה מאקרוסקופית.
- לעיתים לאחר עקיצות יתושים, דבורים או סרפד.

ת"נ אידיופאטית – אבחנה מבדלת

- אבחנה מבדלת לילד עם בצקת:

- Protein losing enteropathy

- Hepatic failure

- CHF

- Acute or chronic GN

- תת תזונה

ת"נ אידיופאטית – Work-up

- סטיק שתן – חלבון $3+$, $4+$
- ב 20% מהמקרים – המאטוריה מיקרוסקופית
- חלבון בשתן < 3.5 גרם/יממה במבוגר או < 1 גרם/יממה/ מ"ר בילד
- היפרכולסטרולמיה והיפר TG
- אלבומין בדם > 2.5 גרם
- C3, C4 תקינים.
- אין צורך בביופסיה כלייתית במרבית המקרים

Work-up of a child with proteinuria

When to refer:

Persistent non-orthostatic proteinuria

Family history of GN, CRF, kidney transplantation

Systemic complaints (such as fever, arthritis and skin)

HTN, edema, cutaneous vasculitis, purpura

Coexistent hematuria with or without casts

Elevated BUN/Cr

Increased parental anxiety

ת"נ אידיופאטית - טיפול

• טיפול בבצקת:

- בילדים ללא היסטוריה וללא בצקת משמעותית – אין צורך באשפוז. הגבלת מלח בלבד.
- בסימפטומים משמעותיים – אשפוז, הגבלת מלח ונוזלים, משתנים (תיאזיד+פוסיד דרך הווריד).
- בבצקת בשק האשכים – הרמת האזור ע"י כרית.
- מתן אלבומין 25% דרך הווריד – כאשר הטיפולים הקודמים לא עוזרים, דורש ניטור הדוק של מצב נוזלים, אלקטרוליטים ותפקודי כליה. סיבוך אפשרי: $\text{volume overload} > \text{HTN} > \text{CHF}$

ת"נ אידיופאטית - טיפול

- מתי נחשוד במחלה אחרת מאשר MCD?
 - המאטוריה מאקרוסקופית
 - יל"ד
 - אס"ק כליות
 - משלים נמוך
 - גיל מעל שמונה, או מתחת לשנה
- כל אחד מהנ"ל יגרום לנו לשקול ביצוע ביופסיה לפני תחילת הטיפול.

ת"נ אידיופאטית - טיפול

- ילדים בחשד ל MCD - פרדניזון, 60 מ"ג/מ"ר/ליממה, מחולק ל 2-3 מנות, למשך 6 שבועות.
- לאחר 6 שבועות – אם יש תגובה, tapering down למינון נמוך יותר ויום כן-יום לא, למשך 2-3 חודשים, עד הפסקת הטיפול.
- חוסר תגובה לאחר 8 שבועות ← steroid resistant
← **ביופסיה אבחנתית.**
- Relapse - שכיח (בערך 50%), טיפול כמו מקודם.

ת"נ אידיופאטית – טיפול (המשך)

Frequent relapsers, steroid dependent, •
steroid resistant

הנ"ל מועמדים לטיפול חלופי, בעיקר אם סובלים
מרעילות הסטרואידים (קושינגואידים, יל"ד,
חוסר צמיחה):

- ציקלופוספמיד
- טקרולימוס
- ציקלוספורין
- מיקופנולאט (MMF)

ת"נ אידיופאטית – סיבוכים, פרוגנוזה

- הסיבוך העיקרי: זיהום. נטייה לזיהום עקב איבוד נוגדנים בשתן, תת תזונה, פגיעה בחיסון תאי, דיכוי חיסוני, והבצקות.
- SBP – הזיהום השכיח. בנוסף: ספסיס, פנאומוניה, צלוליטיס, UTI.
- המזהם השכיח – פנאומקוק.
- דרוש "אינדקס" חשד גבוה עקב הטיפול הסטרואידי (מיסוך על הסימפטומים), בירור מהיר ותחילת טיפול מוקדם באנטיביוטיקה.
- חיסונים – חובה! פנאומקוק, וריצלה, שפעת.

ת"נ אידיופאטית – סיבוכים, פרוגנוזה

- סיבוכים נוספים: ארועים אמבוליים (2-5%), מחלה קרדיווסקולרית ע"ר היפרליפידמיה (נדיר).

- פרוגנוזה:

- מרבית הילדים המגיבים לסטרואידים יחוו relapses אשר ילכו וירדו בשכיחות עד הבגרות.
- סיכוי נמוך להתפתחות אס"ק כליות כרונית.
- כאשר ברמיסיות – ללא הגבלות, חיים נורמאליים.
- בילדים ללא תגובה (לרוב חולי FSGS), פרוגנוזה גרועה: אס"ק כליות, ESRD < דיאליזה/השתלה.

תסמונת נפרוטית משנית

- מתי נחשוד? מעל גיל 8, יל"ד, המאטוריה, אס"ק, סימפ' חוץ כלייתיים (פריחה, כאבי פרקים, חום), רמות משלים נמוכות.
- מחלות גלומרולריות אחרות בעלות מרכיבים נפרוטיים:
Membranous, Lupus, HSP
- זיהומים: Malaria, Schistosoma, HBV, HCV, Filaria, HIV, Syphilis, Toxoplasma
- ממאירות: לימפומות (בעיקר הודג'קין), לויקמיות, ממאירויות סולידיות.
- תרופות: פניצילאמין, זהב, NSAID, פמידרונאט, אינטרפרון, ליטיום, פניטואין.
- אימוני: עקיצות, אלרגנים, castleman disease

תסמונת נפרוטית מולדת

- תסמונת נפרוטית עד גיל 3 חודשים.
- הסוג הנפוץ: Finnish- type congenital nephrotic syndrome.
- AR, בעיקר בסקנדינבים, מוטציות בשני חלבונים (פודוצין ונפרין) המרכיבים את ה slit diaphragm.
- פרוטנאינוריה מאסיבית, שליה גדולה, בצקת ניכרת, מצוקה נשימתית.
- מחלה פרוגרסיבית, רפרקטורית לטיפול, מוות עד גיל 5.

תסמונת נפרוטית מולדת

- סיבה נוספת לזיהום מולד: זיהום ברחם.
 - טוקסופלסמה, CMV, אדמת, סיפיליס, HIV, HBV
 - הסתמנות פחות חריפה מאשר finnish type
 - לרוב משתפר או חולף עם הטיפול בזיהום
- **Diffuse Mesangial Sclerosis** – מחלה מאוד נדירה, הצטלקות פרוגרסיבית של המזנגיום, התקדמות ל ESRD תוך חודשים-שנים.
- סיבות נוספות: HUS, תרופות, הרעלות, SLE, מחלות כלייה אחרות.

תסמונת נפרוטית - לסיכום:

- שלושת הסיבות העיקריות הן:
 - איידיופאטי (MCD, FSGS, Mesangial) - 90%
 - משני { 10%
 - מולד
- הביטוי העיקרי הוא בצקות - אבחנה מבדלת רחבה.
- טיפול בסטרואידים יינתן בד"כ ללא ביופסיה, עם אחוזי תגובה טובים.
- ברוב המקרים חולף עד גיל הבגרות.