



Nephrotisches Syndrom

Thomas J. Neuhaus
Kinderspital Luzern

thomas.neuhaus@luks.ch
www.kinderspital-luzern.ch





Nephrologie 8

Autor/en: Neuhaus

Version 06 2014

Nephrotisches Syndrom

1. Definition

- Proteinurie $> 1\text{g/m}^2/\text{d}$
- Hypoalbuminämie $< 25\text{g/l}$
- Oedeme

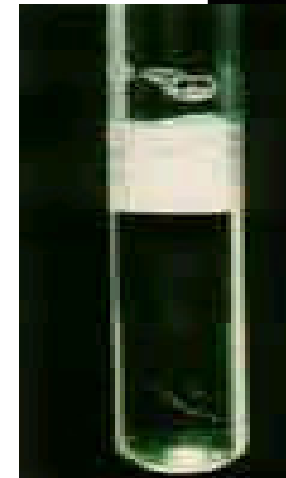
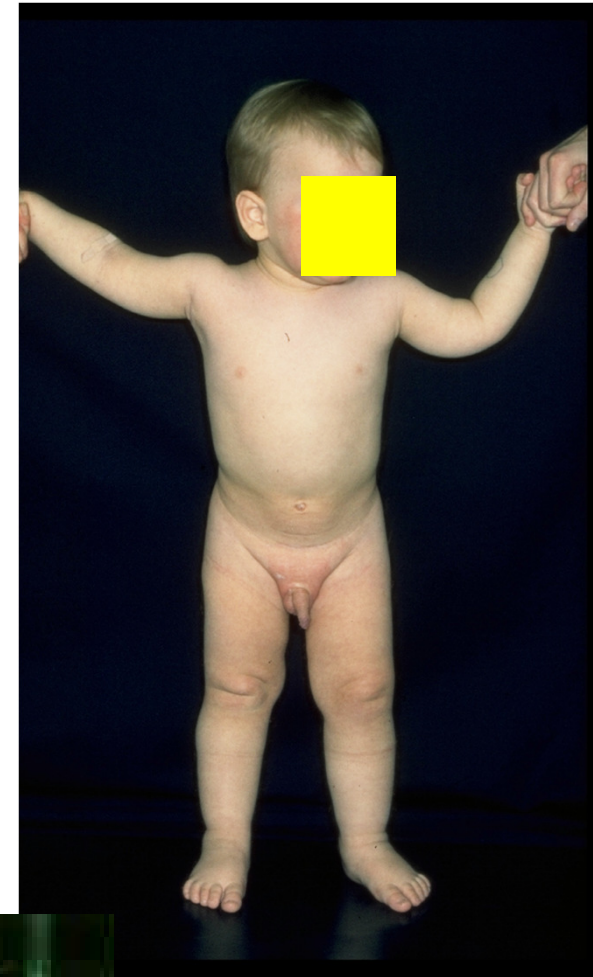
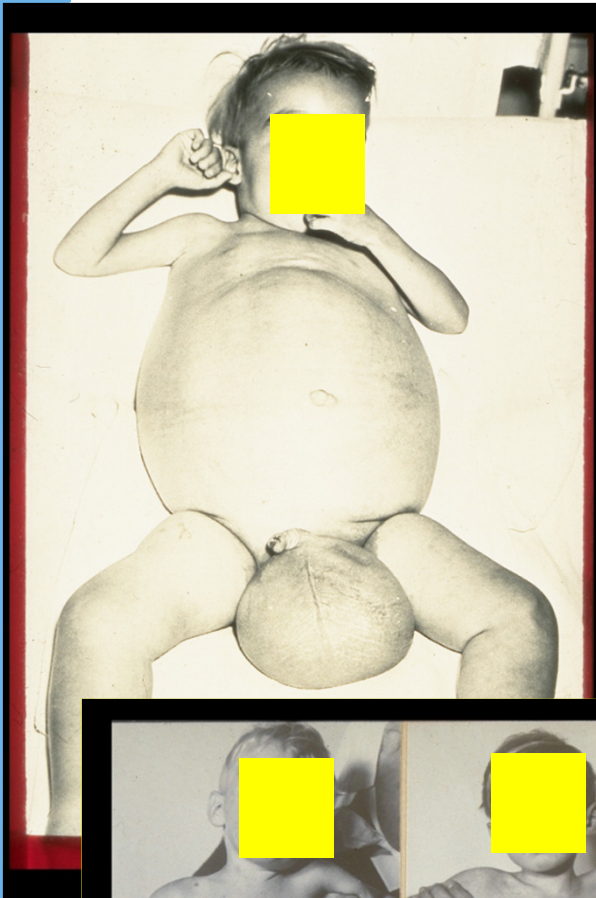
PS: Nephrotisches Syndrom (NS) ist keine Diagnose, sondern eine Beschreibung.

2. Formen

- **primär:**
 - Idiopathisches NS: - steroid sensibel (Histologie meist Minimal Change)
 - steroid resistent (meist FSGS)
- Genetik: - Nephrin, Podocin, WT1, PLCE1, ...
- syndromal: z.B. Spondyloepiphyseale Dysplasie ...
- **sekundär:**



**„Nephrose“ =
Idiopathisch-
nephrotisches
Syndrom (INS)**



**Urin
schütteln ...**

er kantonsspital
KINDERSPITAL LUZERN



■ Übersicht Nephrotisches Syndrom (NS)

□ Definitionen

- Idiopathisch versus genetisch vs 2° Formen
- Steroid-sensibel
- Steroid-resistent

□ (Patho-) Physiologie

■ Steroid-sensibles idiopathisch-nephrotisches Syndrom (SS-INS)

Patientin: XX *1989

- Frühsommer 1992: seit einigen Tagen intermittierend geschwollene Augen, guter AZ
→ Apotheke: ??

Patientin: XX *1989

- Frühsommer 1992: seit einigen Tagen intermittierend geschwollene Augen, guter AZ
→ Apotheke: anti-allergische Augentropfen
PA: unauffällig ausser leichter Neurodermitis

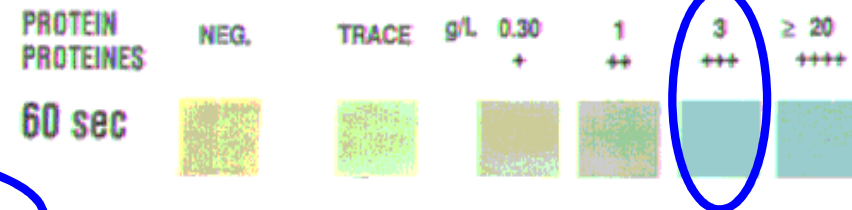
Patientin: XX *1989

- Frühsommer 1992: seit einigen Tagen intermittierend geschwollene Augen, guter AZ
→ Apotheke: anti-allergische Augentropfen
PA: unauffällig ausser leichter Neurodermitis

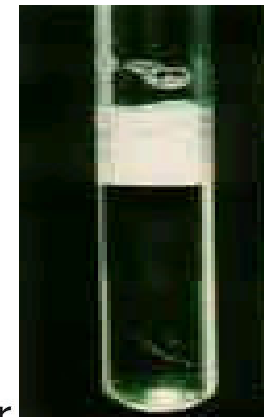


- Urinteststreifen: Blut 1+

Eiweiss 3+



- U-status: Sediment (oder Kammerzählung)
Ec 10/GF, Lc 1/GF
einige hyaline Zylinder



Patientin: XX (2)

- Urinbefunde ?
- Wahrscheinlichste Diagnose ?
- Procedere ?

Patientin: XX (3)

- **Urinbefunde:** ausgeprägte Proteinurie, Mikrohämaturie
- **Dg:** Idiopathisches nephrotisches Syndrom, DD GN-itis ?
- **Procedere:**
 - ☐ Blutdruck: normal
 - ☐ Klinik: nicht juckende Oedeme an Lider, Unterschenkel, Labien, Aszites, Pleuraerguss (+)
 - ☐ Ultraschall: etwas grosse Nieren
 - ☐ Nierenfunktion normal: Kreatinin 35 $\mu\text{mol/l}$
 - ☐ Eiweiss 35 g/l, Albumin 18 g/l; Cholesterin 9 mmol/l
 - ☐ Varia: Auto-Antikörper, C3/4 ... alles normal
 - ☐ Urinchemie: Eiweiss/Kreatinin = 1500 g/mol ($n < 20$)



Patientin: XX (4)

- **Procedere - Therapie: „ex iuvantibus“ Prednison:**

6 Wochen 60 mg/m² pro d in 1 Morgendosis →

6 Wochen 40 mg/m² jeden 2. d („alternierend“)

dann Prednison über 1 - 3 Monate ausschleichen

+ salz“arme“ Kost, solange Proteinurie

- **Verlauf:** innert 10 d Urin eiweissfrei = Remission

- **Diagnose:**

- ☐ Idiopathisches nephrotisches Syndrom

- ☐ Steroid-sensibel

→ **keine Biopsie, da keine therap. Konsequenz**

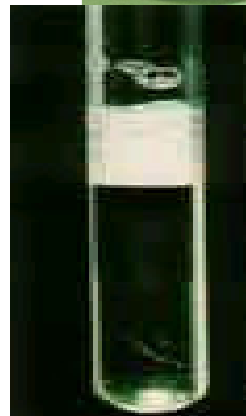
Den Urin schauen, riechen und schmecken ...

Michael Schüppach (1707 - 1781)

Wunderarzt / Scharlatan aus dem Emmental



MICHAEL SCHÜPPACH
Wunderarzt aus dem Emmenthal
verstarb zu Pizzen di Olten am 17. Aug. 1781



KINDERSPITAL LUZERN



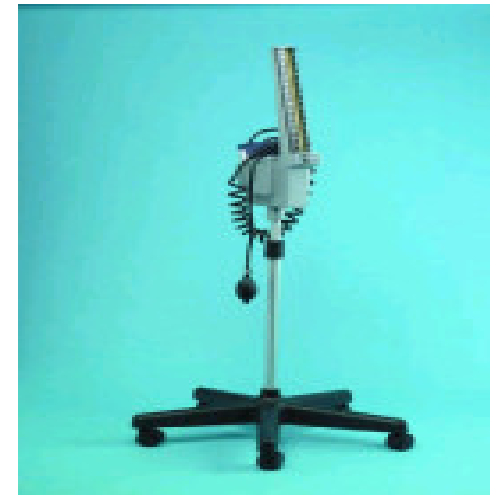
Nephrologische Trias: Befunde

Nierenfunktion - Urin (Protein-/Hämaturie) - Blutdruck (Hypertonie)

**Plasma-
Kreatinin**



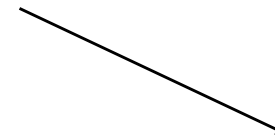
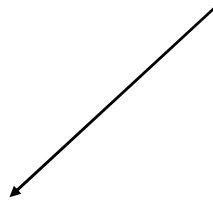
PROTEIN PROTEINES	NEG.	TRACE	g/L 0.30	1	3	≥ 20
60 sec			+	++	+++	++++



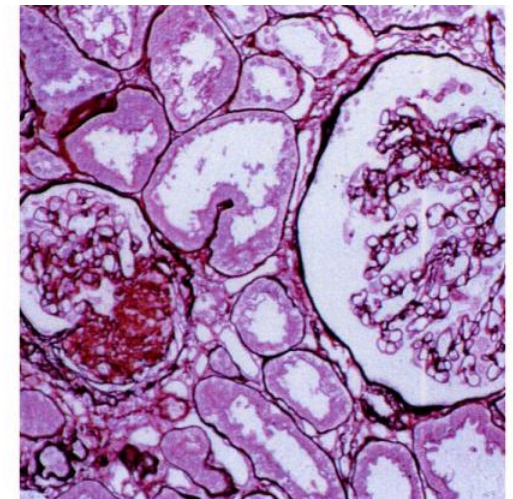
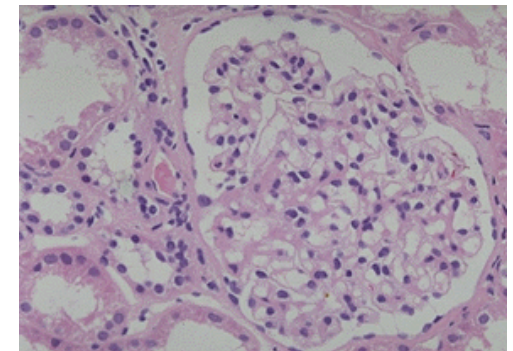
Teststreifen: Angabe immer als +

Nephrologische Trias: Diagnose

Klinik - Genetik - Histologie



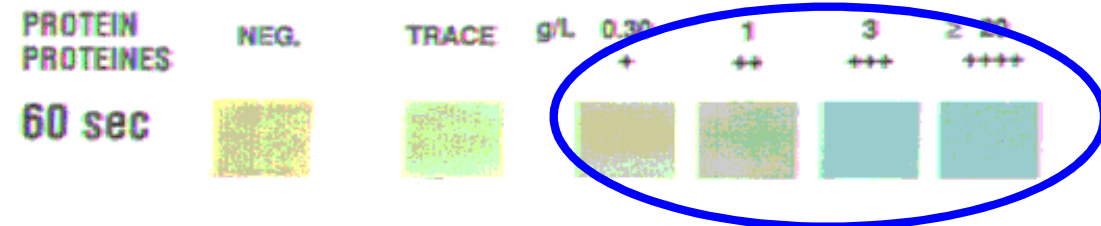
**Mutation im
Gen ...**



Definition: Proteinurie

■ **Urin-Portion: Eiweiss/Kreatinin: Normwerte s. "Nephro 4"**

- < 1 Jahr 80 g/mol (mg/mmol)
- 1 – 2 J. 45
- 2 – 3 J. 30
- > 3 J. 20



■ **Urin-Stix:** normal = neg - trace; pathologisch: 1+ bis 4+

■ **24-h Urin in Pädiatrie: nicht routinemässig**

- Norm $\leq 100 \text{ mg/m}^2 \text{ pro d}$

Definition: Nephrotisches Syndrom (NS)

- 1. Proteinurie:
 - **Teststreifen (Albustix): 3+ oder 4+**
 - **Eiw/Krea (g/mol) > 200**
 - ***> 40 mg/m² pro h (> 1 gr/m² pro d)***
- 2. Plasmaalbumin: **< 25 g/l (Norm > 35)**
- 3. Oedeme

Achtung: NS ist keine Diagnose, sondern

- **„Beschreibung“**
- **keine typische Histologie**

Eine Def. der akuten Glomerulonephritis (GN)

≥ 2 der folgenden 3 Kriterien

- 1. Hämaturie: oft braune (nicht rote) Makrohämaturie
- 2. Hypertonie
- 3. Erhöhtes Plasma-Kreatinin
(Harnstoff = Urea meist relativ mehr ↑)

Cave:

- signifikante Proteinurie nicht zwingend
- Kombination von GN + NS = „nephritic + nephrotic“
seltener / oft schlechtere Prognose

Ursachen: Nephrotisches Syndrom (NS)

Kinder < 10 Jahre

- **Am häufigsten: Idiopathisches nephrotisches Syndrom**
 - **90% steroid-sensibel:** meist *Minimal Change (MC)*
 - **10% steroid-resistent:** meist *fokale segmentale Glomerulosklerose (FSGS)*
- **Genetische = vererbte Formen**
- **Im Rahmen einer GN oder 2° (Infektionen ...)**
 - oft: plus Hämaturie, Blutdruck ↑ und Kreatinin ↑
- **zuerst Therapieversuch mit Steroiden (Prednison) ...**

*Achtung: Kinder > 10 Jahre: GN und 2° Formen häufiger
→ zuerst Biopsie ...*

Weitere Abklärungen: NS

■ INS: Atopie?

■ Genetisch / Syndrome:

- Allg: detaillierte PA und FA; Konsanguinität?
- Syndrome: exakte klinische Untersuchung
- z.B. Kongenitales NS: SS: AFP ↑, Gewicht Plazenta ↑
Denys-Drash / Frasier: **Genitale-Intersex? (wenn 46,XY)**
- Genetische Analyse: „oft Kontakte notwendig“

- ## ■ GN + NS:
- (Auto-) Antikörper, Komplement **C3/4**
 - (erworben)** - Infektionen: Antikörper
 - Medik-NW / Intoxikationen: Anamnese, Tox-Scr.
 - Paraneoplastisch: Tumor-Suche

■ Genetische = vererbte Formen

■ *Achtung*

- immer steroid-resistent
- „isoliertes“ NS oder „syndromal“
- oft „früher oder später“ chronische Niereninsuffizienz = Kreatinin $\uparrow$ → Dialyse / Nieren-Transplantation

■ *Häufigste Formen bei Kindern: Autosomal rezessiv*

- **Podocin**: Beginn NS ab Geburt - 20 Jahre
- **Nephrin**: Finnischer Typ, schon intrauterine Proteinurie
- **Laminin**: *B2*: Mikrokorie / *B3* „Herlitz“ Epidermolyse
- **Integrin $\alpha 3$** : CNS, Lungen, Epidermolyse
- **PLCE1, PTPRO ...**

■ Histologie: oft f(Alter), DMS, FSGS ...

■ Funktion der betroffenen Proteine

Strukturproteine **und** Bausteine im „signaling pathway“

■ **Autosomal dominant**

□ **Transkriptionsfaktor: WT-1**

- Denys-Drash / Frasier: *DMS / FSGS*
- oft Neumutationen, bei Knaben (= 46, XY) Intersex

□ **Cytoskelettale Proteine: Alpha-Actinin 4 / CD2AP**

□ **INF-2 Mutation:** Actin-Regulating protein

□ **MYO1E:** Non-muscle class I myosin

□ **Calcium-Kanal TRPC6:** ubiquitär, aber isolierte Nephropathie Mutation: gain of function ?!

■ **Syndrome (AR, AD, mitochondriale Störungen ...)**

- Spondylo-epiphyseale Dysplasie
- Schimke immuno-osseus dysplasia
- Nail-Patella, Galloway ...
- Mittelmeerfieber mit Amyloidose ...
- Multizentrische Osteolyse Typ III
- Coenzym Q10-Mangel ...

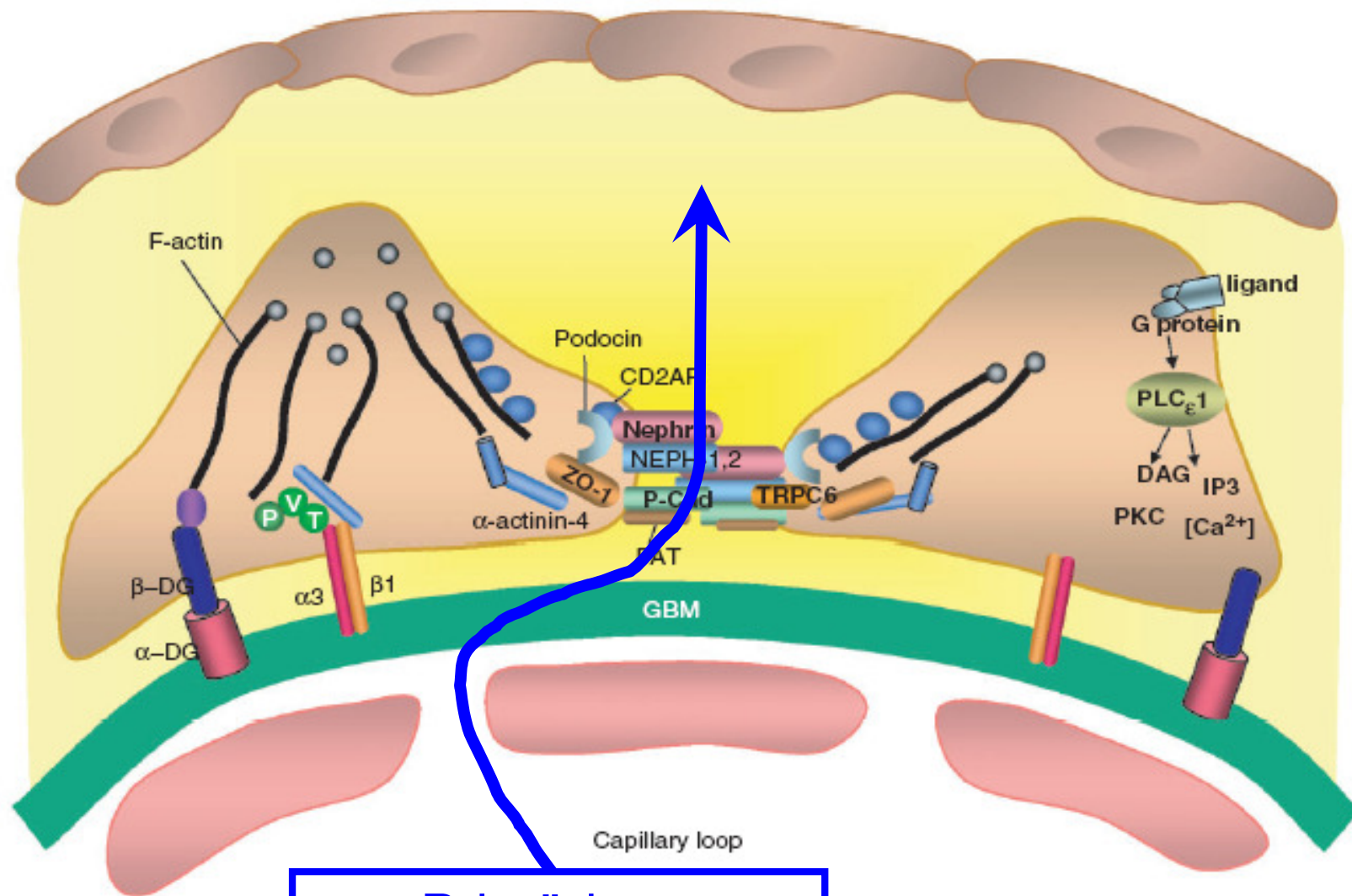


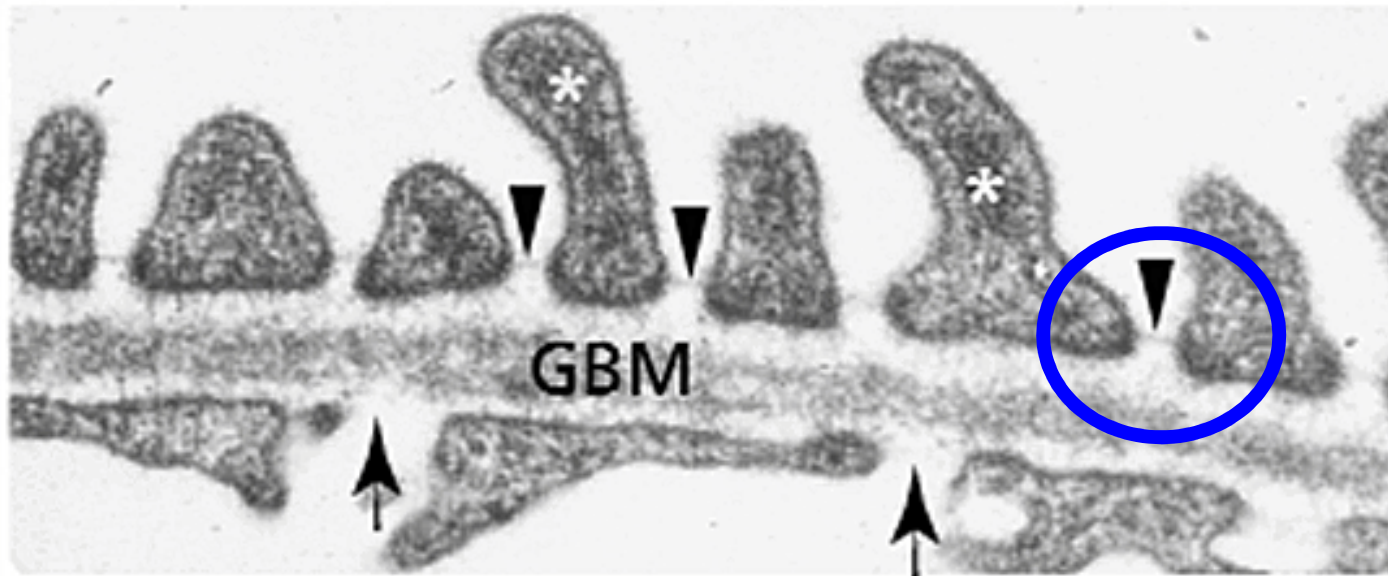
Fig. 1. Podocyte slit diaphragm and signaling pathways are demonstrated. Signaling by PLCε1 is also illustrated, but note this is limited to podocyte cell body and major processes and not foot processes.

Primärharn

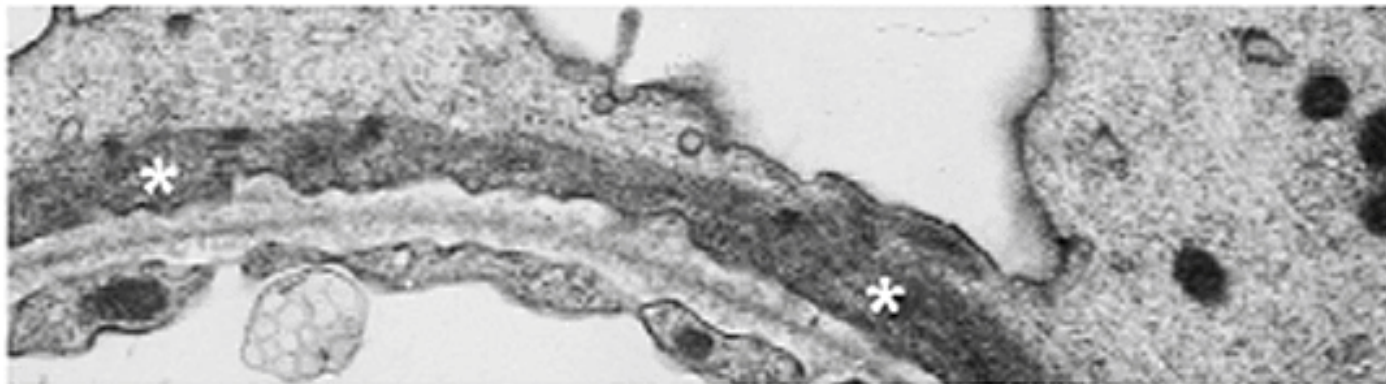
Jefferson and Shankland, 2007

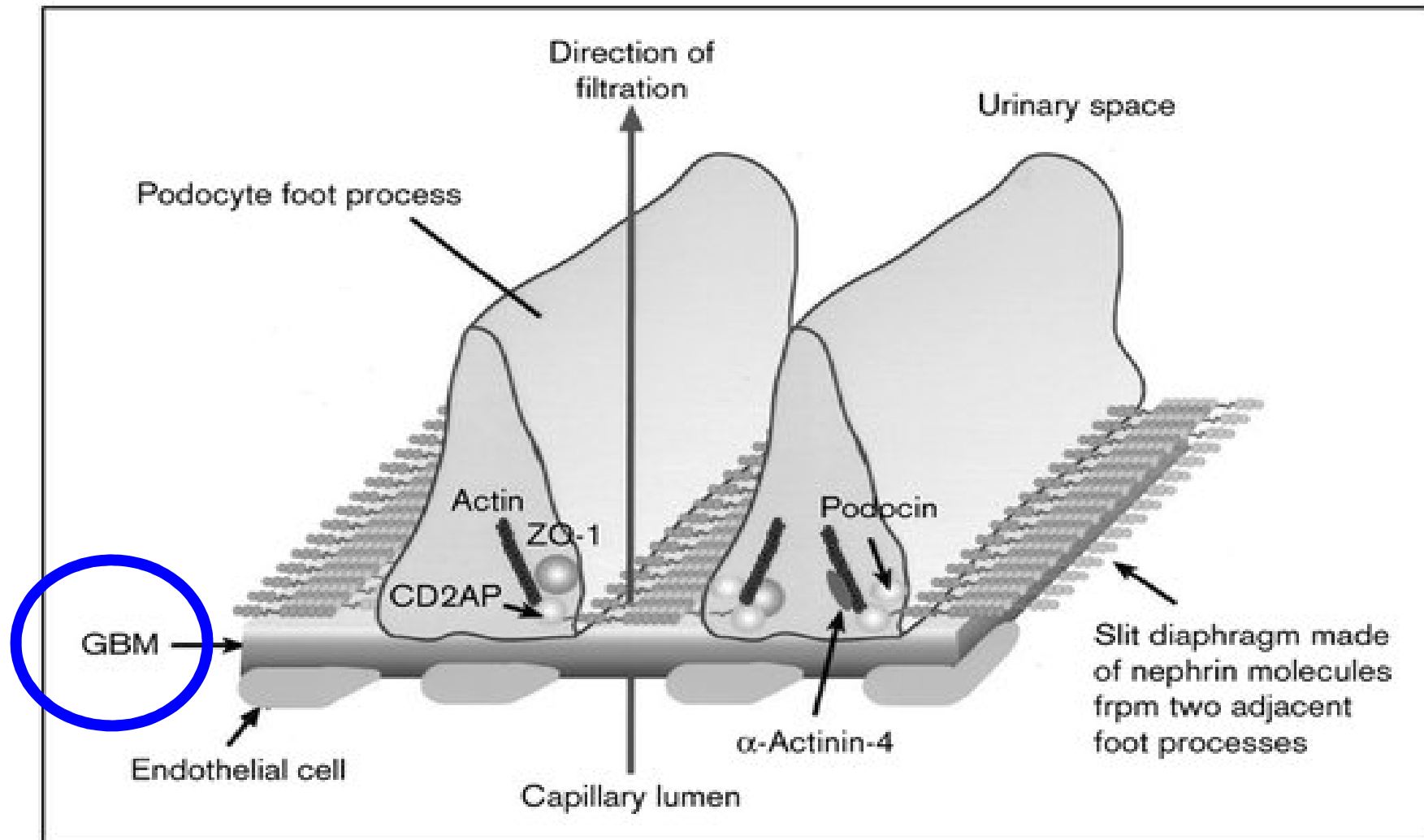
Glomerulärer Filter = Endothel + Basalmembran + Schlitzmembran

Normal



INS

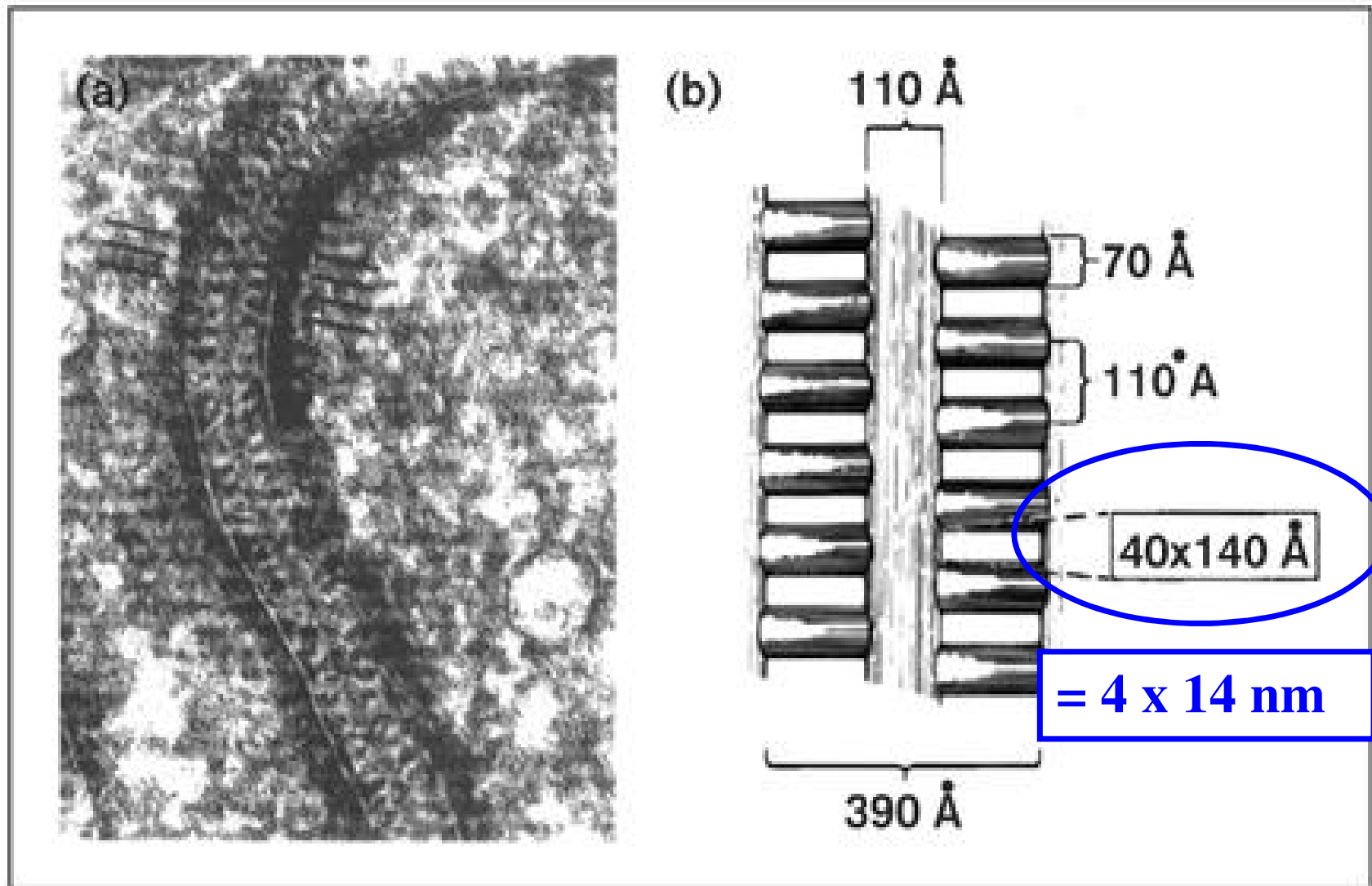




GBM Maschennetz: Poren Radius

10 - 20 nm

Schlitzmembran



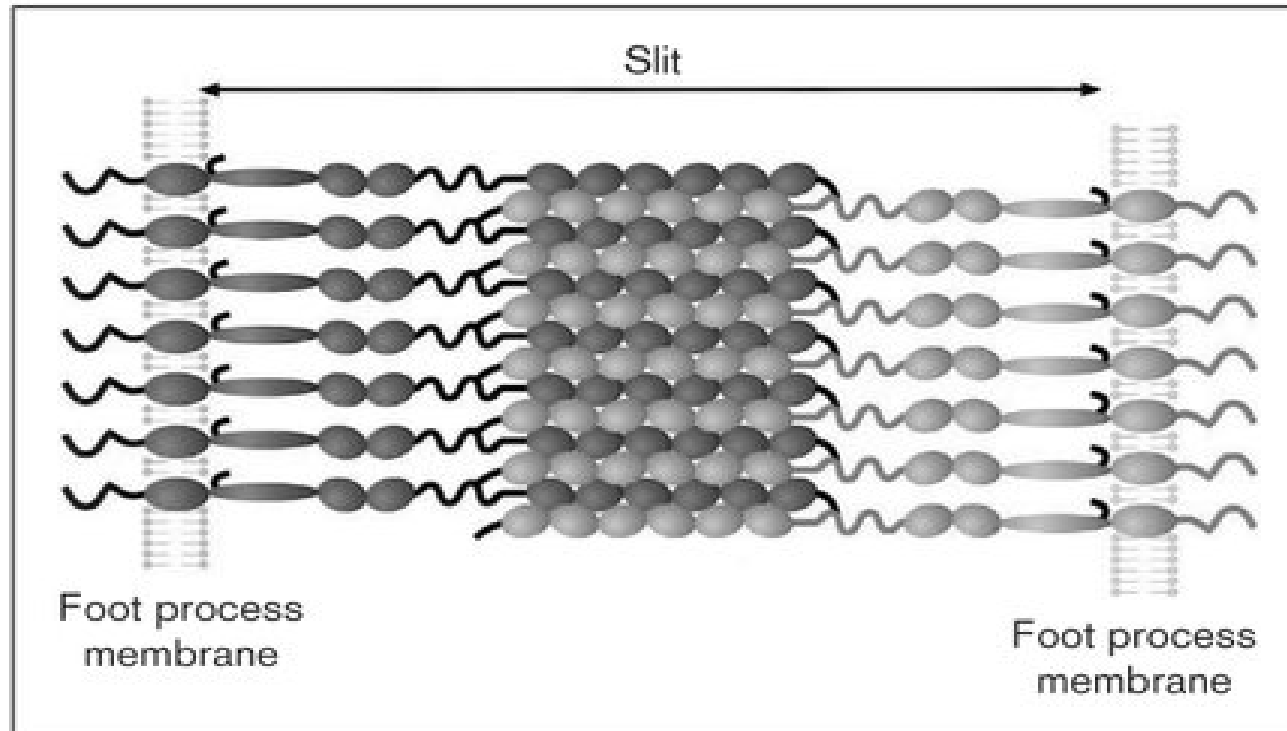
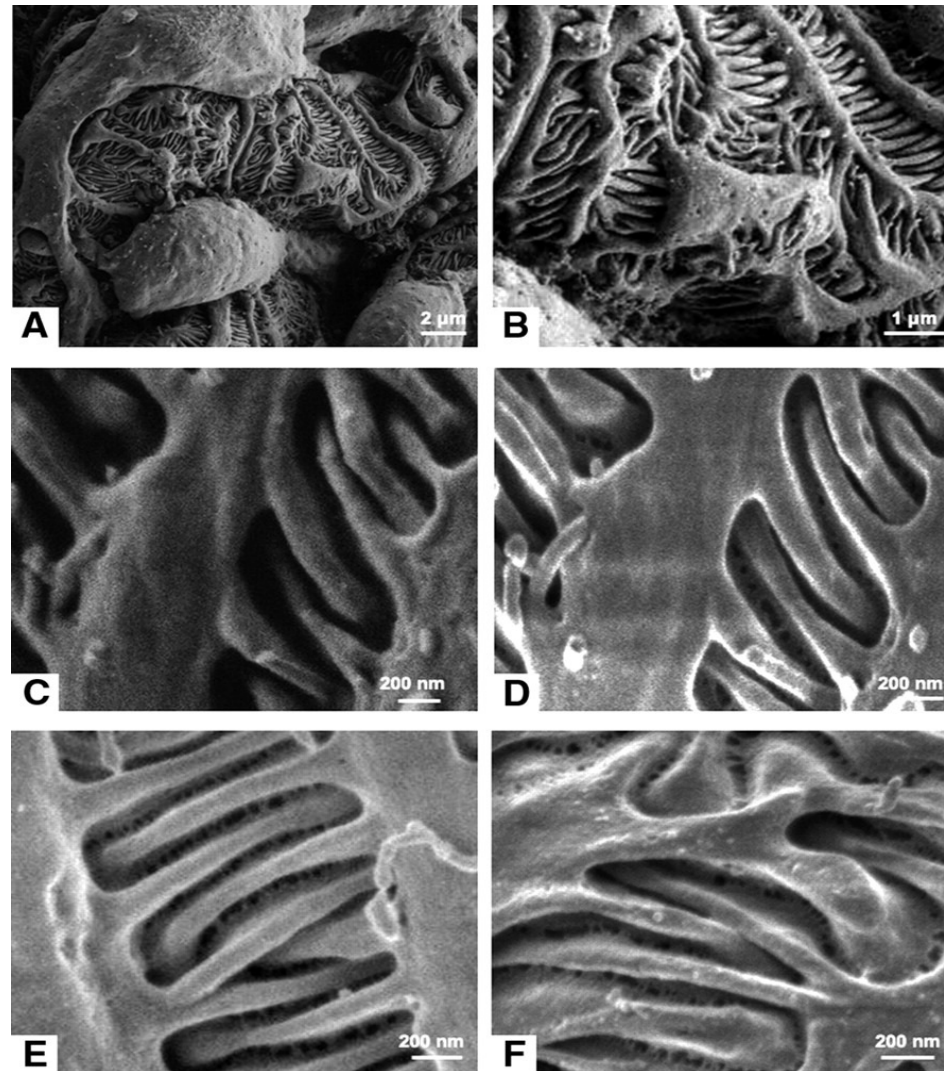


Figure 4. Hypothetical model of nephrin assembly into an isoporous filter in the slit Nephrin molecules from two neighbouring foot processes interact with each other in the centre of the slit. For clarity, nephrin molecules from opposite foot processes are shown in different colours. In this model, it is assumed that Ig repeats 1–6 interact with each other. Potential pores are located on each side of the slit centre. Disulphide bonds between molecules may strengthen the filter structure.

Visualization of epithelial filtration pores using an in-lens detector with SEM.



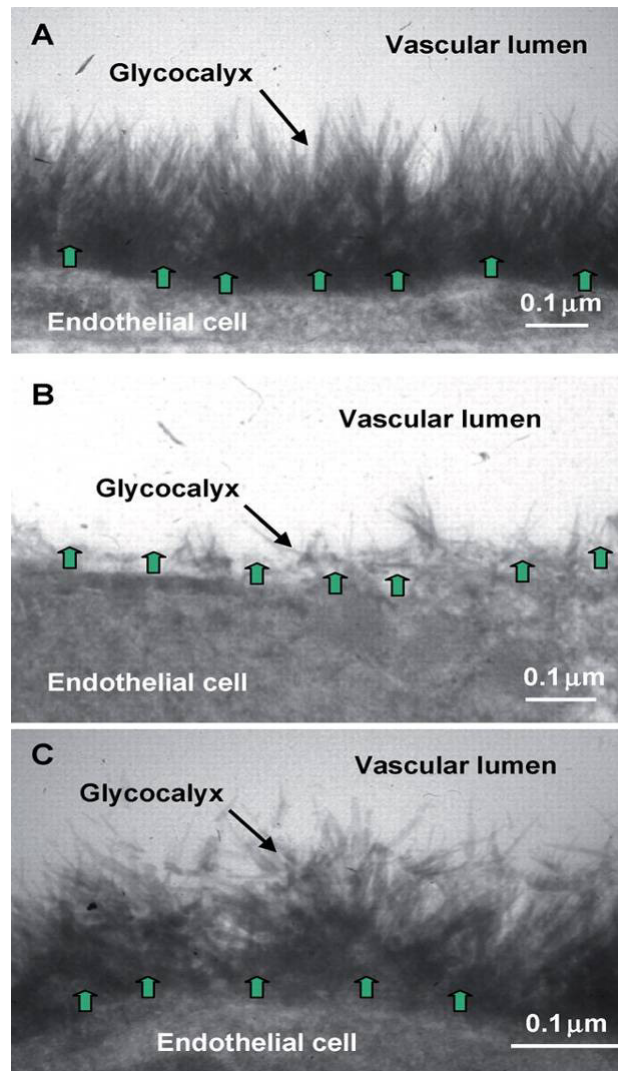
Gagliardini E et al. JASN 2010;21:2081-2089

Cardiovasc Res. 2010;87:300-10

Therapeutic strategies targeting the
endothelial glycocalyx: acute deficits,
but great potential.

Becker BF, Chappell D, Bruegger D,
Anneck T, Jacob M.

The glycocalyx is shown for guinea pig hearts under normal perfusion (top), after I/R (middle), and after I/R with protection by antithrombin (bottom).

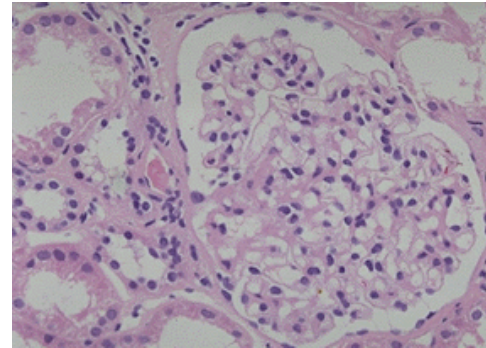


Becker B F et al. Cardiovasc Res 2010;87:300-310

- **NS: im Rahmen einer GN oder 2° Formen**
- **GN + NS**
 - Postinfektiöse GN (Streptokokken)
 - IgA, Schönlein-Henoch, SLE (Lupus erythematoses)
 - Membranöse GN
 - Membranoproliferative GN
- **2° Formen des NS: selten**
 - Infektionen: Hepatitis B, Lues, CMV, EBV, Malaria
 - Medik-Nebenwirkungen / Intoxikationen: NSAID, Hg
 - paraneoplastisch
- **Achtung:**
 - *oft steroid-resistent*
 - *Risiko: chronische Niereninsuffizienz = Kreatinin ↑*

Isoliertes nephrotisches Syndrom

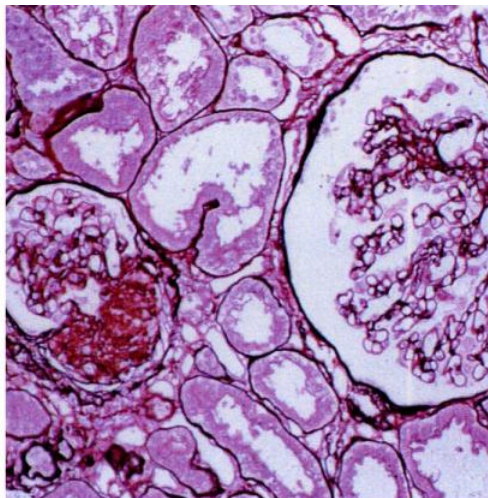
- 90% Steroid-sensibel
 - meist „Minimal Change“
 - „idiopathisch“



- 10% steroid-resistent → meist FSGS

DD: idiopathisch vs genetisch

→ immer Biopsie und Genetik



Steroid-sensibles INS vs steroid-resistentes NS?

■ SS-INS

■ Präsentation

- ☐ „isoliertes“ NS; also keine GN, kein Syndrom ...
- ☐ normale Nierenfunktion = normales Kreatinin
- ☐ Alter: meist 1 – 10 Jahre

■ Verlauf

- ☐ Rezidive immer steroid-sensibel
- ☐ Nierenfunktion normal
- ☐ Geschwister: selten, aber doch ca. 3% betroffen
- ☐ falls Nierenbiopsie: Minimal Change Nephropathie

SS-INS versus SR-NS?

■ SR-NS: cave - Präsentation oft wie SS-INS

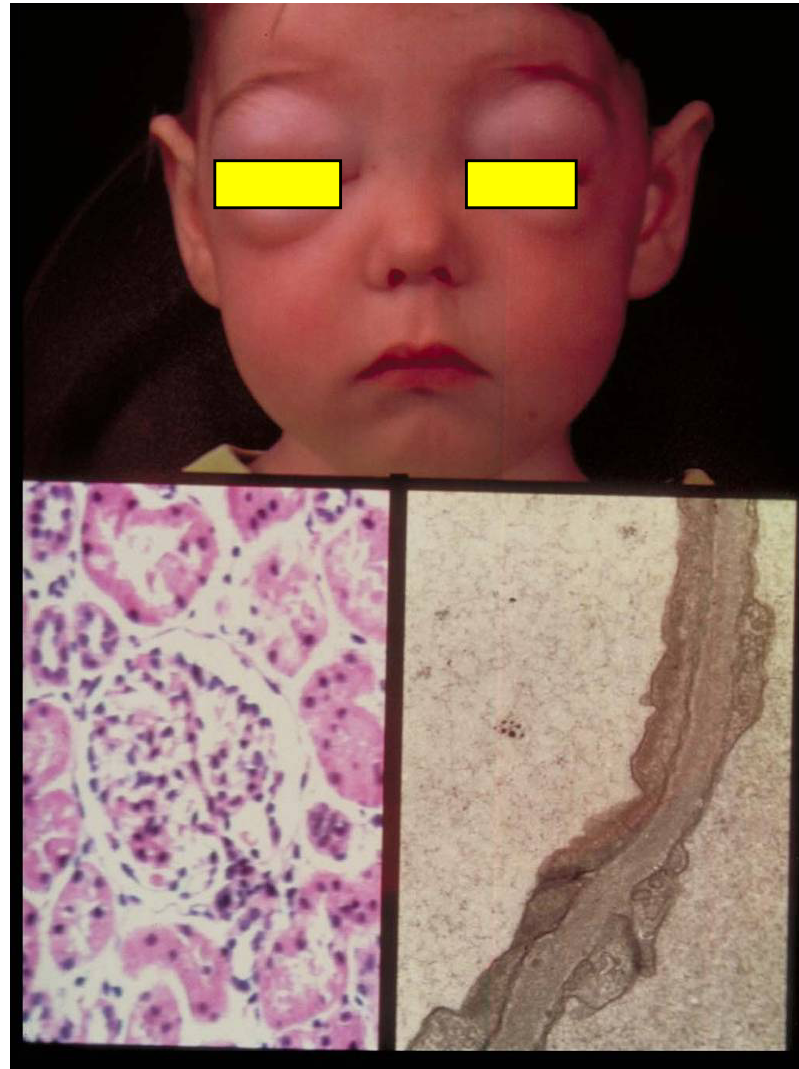
■ Ursachen

- ☐ idiopathisch: Histologie meist FSGS
- ☐ genetisch: meist AR, seltener AD; somit oft Geschwister auch betroffen
- ☐ teilweise kombiniert mit GN („nephrotic-nephritic“)
- ☐ 2° bei Infektionen, Medik-Nebenwirkungen ..

■ Verlauf

- ☐ steroid-resistent; genetische Formen immer
- ☐ Risiko der chronischen Niereninsuffizienz (Kreatinin ↑)
→ Dialyse und Nierentransplantation

Steroid-sensibles idiopathisch-nephrotisches Syndrom (SS-INS)



Lichtmikroskopie
Minimal Change
Nephropathie

Elektronen-M:
Fussfortsatz-
Verlust

SS-INS: 1. Schub bis zur Pubertät

■ Erste klinische Präsentation = NS plus

- ☐ Blutdruck: normal - geringgradig erhöht
- ☐ keine Makro-, aber oft Mikrohämaturie
- ☐ normale Nierenfunktion = Kreatinin
- ☐ Komplement (C3/4) normal, Auto-Antikörper negativ
- ☐ keine kausale Infektion (Hepatitis B, Streptokokken A etc)

- ☐ **Alter bei 1. Schub**
 - ☐ in der Regel > 1 Jahr
 - ☐ 80% < 8 Jahre

■ Häufigkeit

- Europa

- Inzidenz: 1 - 4 neue „Fälle“ pro Jahr pro 100'000 Kinder

- Prävalenz: 1:6'000 Kinder

- in Asien häufiger

- familiär „etwas gehäuft“: bis 3% der Geschwister betroffen

■ Atopie

- gehäuft: bis 50% der Patienten

■ **Knaben : Mädchen = 2 : 1** (vgl. auch Atopie)

■ Immunpathogenese

- T-Lymphozyten aktiviert
- CD4+25+ ↑ (CD25 = α -Kette IL-2 Rezeptor)
- Zytokin-Sekretion: IL2 und IL4 ↑

■ → 1° Immunsuppressive Therapie

- Klinisches Ansprechen auf Prednison
- innert (4 -) 8 Wochen

■ 2011: Therapie mit Prednison per os

- 6 Wochen täglich: 2 mg/kg (oder 60 mg/m²), 1 Dosis morgens
maximale Dosis: 75 mg
- 6 Wochen alternierend: 1,3 mg/kg (oder 40 mg/m²)
- über 2 – 3 Monate (= weitere 12 Wochen) ausschleichen
→ meist innert 1 – 3 Wochen: **Remission = Urin eiweissfrei**

■ „Diät“ solange Eiweiss im Urin

- Kochsalz "einschränken" = *kein Salz auf den Tisch ...*
- normale Eiweisszufuhr
- wegen Steroiden: Achtung „Fress-Sucht“
- Flüssigkeit trotz Oedemen **nicht** stark einschränken
 - ≤ 2/3 TF: Pat haben meist "wenig" Durst

SS-INS in Zürich 1970 - 2003 (1)

- 136 Patienten: 93 Knaben, 43 Mädchen
- Alter bei 1. Schub: median 3,9 Jahre (5 Monate – 16 Jahre)

■ Rückfälle

- Durchschnitt pro Patient: 10 (median: 6, range 0 – 67)
- = total 1360 Rückfälle in den 33 Jahren

- | | |
|------------|---|
| □ 15 = 11% | kein Rückfall |
| □ 29 = 21% | selten |
| □ 23 = 17% | wiederholt |
| □ 69 = 51% | sehr häufig oder steroid-abhängig,
so dass Langzeit-Therapie nötig |

Therapie der 136 Patienten (2)

- **Prednison:** wenn langfristig nötig, dann
 - **alternierend = jeden 2. Tag in 1 Morgendosis**
 - **falls darunter Fieber/Infektion: Dosis täglich**
 - wenn trotz Dosis $> 0,5 - 1,0$ mg/kg pro 48 h Rückfälle
→ Umstellung auf andere Immunsuppression
- **71 = 52% Cyclophosphamid (Endoxan, Cytosan)**
- **20 = 15% Cyclosporin A (Sandimmun-Neoral)**
- **13 = 10% Levamisol (Ergamisol)**
- **11 = 8% Chlorambucil (Leukeran)**

GRAD	STADIUM	BEHANDLUNG
1	1. Schub	Prednison oder Prednisolon (immer in 1 Dosis morgens) - 2 mg/kg pro Tag für 6 Wochen (max. 75 mg pro Tag) - dann 1,3 mg/kg jeden 2. Tag für 6 Wochen - dann über 3 Monate ausschleichen
2	erste 2 Rückfälle	Prednison 2 mg/kg pro Tag bis Urin 3 Tage eiweissfrei, dann 1,3 mg/kg jeden 2. Tag für 6 Wochen, dann ausschleichen
3	Häufige Rückfälle oder Steroid-Abhängigkeit	Prednison-Dauerbehandlung 0.1 - 0.5 (-1.0) mg/kg jeden 2. Tag während 3 – 6 Monaten, dann langsam ausschleichen "individuelle Steroid-schwelle" ? = wieviel Prednison braucht jeder Patient
4	Rückfall trotz Prednison 0,5 mg/kg jeden 2. Tag	Levamisol (hergestellt durch Apotheke LUKS) 2,5 mg/kg jeden 2. Tag während 18 – 36 Monaten
5	Rückfall trotz (1) Pred >0.5 mg/kg jeden 2. Tag und Prednison-	Cyclophosphamid = Endoxan 2 - 2.5 mg/kg pro Tag während 12 Wochen (kumulative = Total-Dosis 168 – 210 mg/kg)
	Nebenwirkungen oder (2) trotz Pred > 1mg/kg jeden 2. Tag	
6	Rückfall nach Cyclophosphamid	Wie oben 2–3 (- 4)
7	Rückfall, trotz Prednison > 0.5 mg/kg jeden 2. Tag	Cyclosporin A (CyA) = Sandimmun-Neoral 5 mg/kg pro Tag x mindestens 2 – 3 Jahre (eventuell vorher Nieren-Biopsie), regelmässige Kontrolle der Nierenfunktion
8	Rückfall unter Cyclosporin A	zusätzlich Prednison 0.1 - 0.5 mg/kg jeden 2. Tag
9	Rückfall unter Cyclosporin A und Prednison oder Nebenwirkungen von Prednison oder Cyclosporin A	Chlorambucil = Leukeran 0.1 - 0.2 mg/kg pro Tag während 12 Wochen (kumulative Dosis 8.4 - 16.8 mg/kg) oder Dauertherapie mit: Cellcept (Mycophenolat) / Prograf (Tacrolimus) oder „Antikörper“: Rituximab: Anti-CD 20 = B-Lymphozyten / Basiliximab: Anti-CD 25 (alpha-Kette IL-2R = T-Lymph)
10	Rückfall nach Chlorambucil oder trotz MMF, Tacrolimus	???



Nebenwirkungen der Therapie (3)

■ **Steroide: oft**

- ☐ Verhaltensstörungen: Reizbarkeit, Unruhe, Schlafstörung
- ☐ verzögerte Pubertät
- ☐ Übergewicht temporär bei hoher täglicher Dosis

■ **Cyclophosphamid / Chlorambucil: selten**

- ☐ Leukopenie
- ☐ Erbrechen / Nausea / Haarausfall

■ **Cyclosporin A: oft**

- ☐ Gingiva-Hyperplasie
- ☐ Behaarung (v.a. bei Mädchen)

→ **Problem der Non-compliance** → **Risiko für Rückfall**

Nephrol Dial Transplant (2010) 25: 2397–2399
doi: 10.1093/ndt/gfq358
Advance Access publication 23 June 2010

Behavioural abnormalities in children with nephrotic syndrome—an underappreciated complication of a standard treatment?

Thomas J. Neuhaus¹, Valerie Langlois^{2,3} and Christoph Licht^{2,3}

Wachstum und Pubertätsverlauf (4)

■ Gewicht

- im Rahmen der Steroid-Behandlung temporär erhöht

■ Länge

- vor Pubertät: meist Perzentilen-parallel
- in Pubertät: oft „Fall“ in Perzentile*

■ Pubertät

- *oft verzögerter Eintritt

Wann kann es gefährlich werden ... ?

- **Gefahr / Risiko eigentlich nur im Rückfall**
- **Bauchweh**
 - DD: Peritonitis / Hypovolämie / „Varia“ ...
- **kalte Peripherie und Bauchweh**
 - Hypovolämie → Risiko für Thrombosen
 - BD ↓ - Puls ↑ - Temp-Differenz
 - Labor: Hämatokrit, Kreatinin, H'säure ↑ - Urin-Natrium ↓
- **Fieber + Schüttelfrost oder reduzierter Allgemeinzustand**
 - Sepsis / Peritonitis

Schwere Komplikationen (5)

■ 9 Patienten mit Pneumokokken-Infektion

- ☐ Peritonitis: bei 3 Patienten Leitsymptom beim 1. Schub !
- ☐ Pneumonie
 - **Empfehlung: keine Antibiotikaprophylaxe, aber Pneumokokken-Impfung**

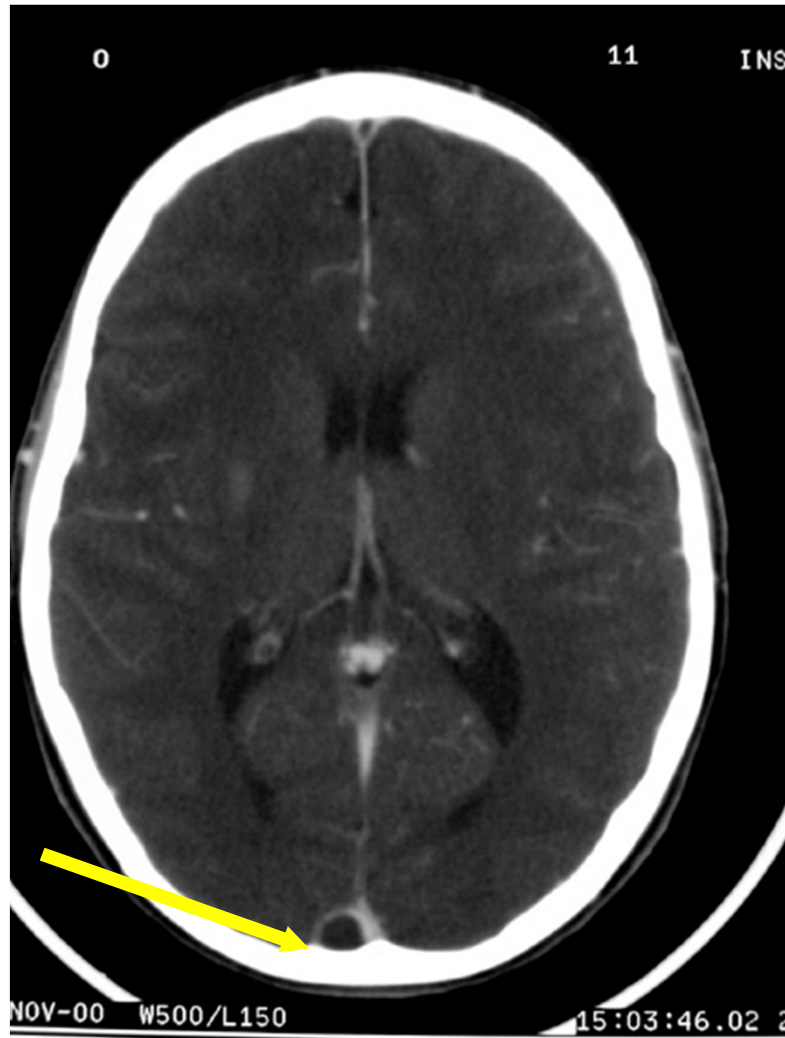
■ 2 Patienten mit Thrombose

- ☐ 1 x Sinusvenenthrombose im Gehirn (vollständig erholt)
- ☐ 1 x zentrale Lungenembolie
 - **Empfehlung: Thrombophilie-Abklärung, aber Antikoagulation nicht routinemässig; keine Bettruhe**

■ 3 Patienten gestorben

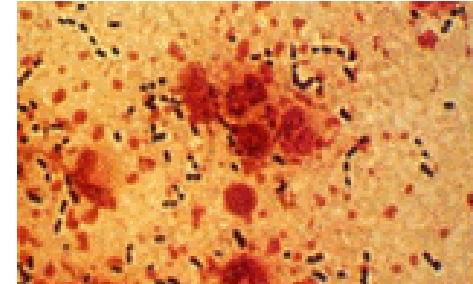
- ☐ 1 x Sepsis: Keim? 1 x Sepsis und Peritonitis: Keim?
- ☐ 1 x Lungenembolie

Sinusvenen- Thrombose



Keine Hinweise für 1° Thrombophilie

Aszites: Risiko → Pneumokokken-Peritonitis



Cave DD!
"akute"
bilaterale
Hydrocele

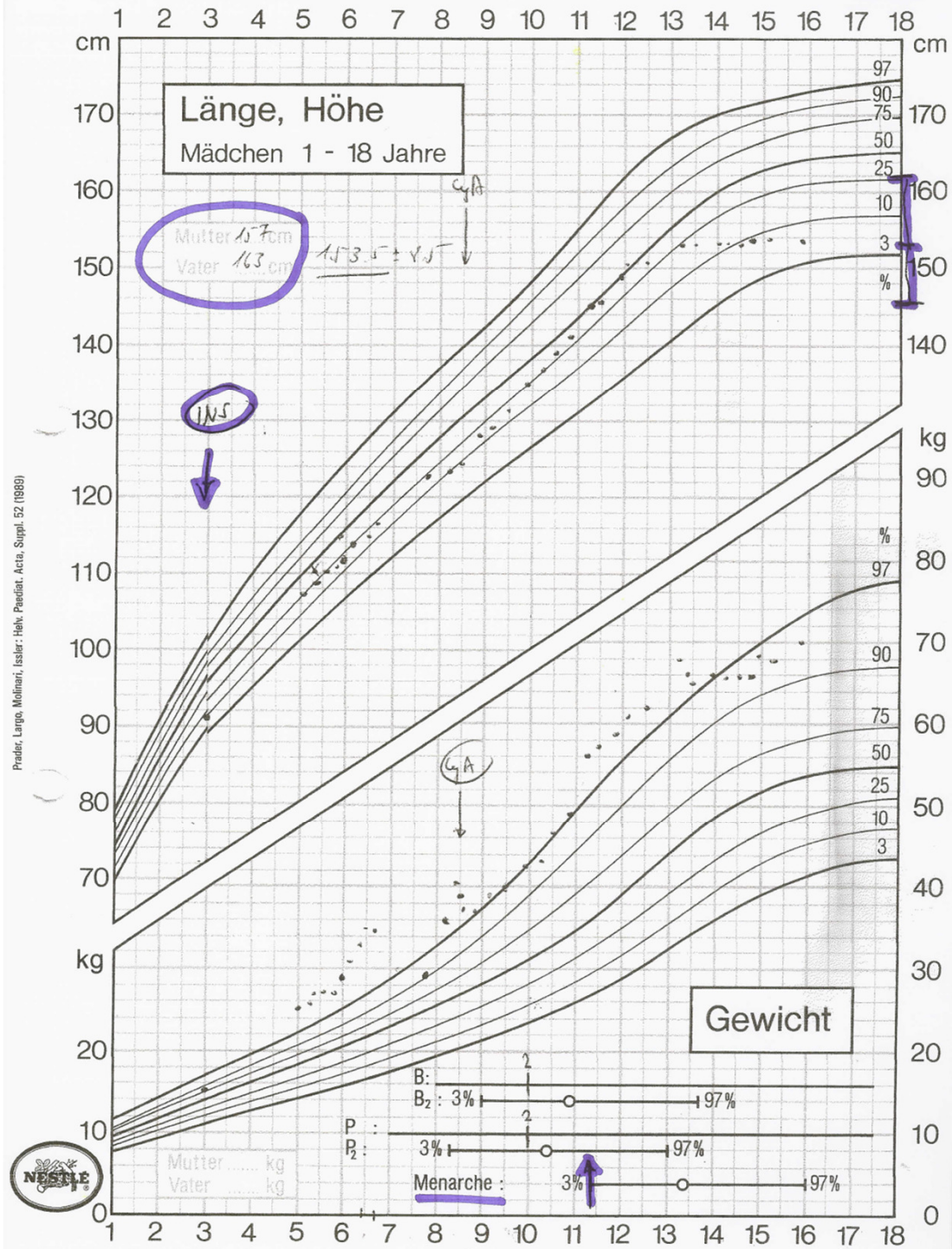
Schwere Komplikationen: London

- **429 Patienten: 1980 – 1994**
- 8 (2%): akutes reversibles = hypovolämes = prärenales Nierenversagen mit Dialyse
- 12 (3%): Sepsis / Peritonitis: Pneumokokken !
- 12 (3%): Gehirn: Thrombose / Krämpfe
- je 1: renale / pulmonale venöse Thrombose
- Todesfälle: $3 / 429 = 1 \%$ (Thrombose, Schock, Lungenödem)

Patientin: XX (5)

- 1992: kurz nach Prednison-Stop: 1. Rezidiv, dann weitere Rezidive auch unter **Prednison = Steroidabhängigkeit**
- 1993: **Cyclophosphamid (Endoxan)** x 12 Wochen per os
 - kumulative Dosis: 216 mg/kg
- 1994: erneut zahlreiche Rezidive, Steroid-NW: aggressiv, reizbar, unruhig, Gewicht ↑↑
- 1995: **Levamisol**: NW Obstipation ↑↑ → **Pred** → Rezidive / NW
- 1996: **Chlorambucil (Leukeran)** x 12 Wochen
 - kumulative Dosis: 12,6 mg/kg

Name: Geb. Dat: 17.10.89



Patientin: XX (6)

- 1997: erneut Rezidive, steroidabhängig, Steroid-NW
- 1998: **Cyclosporin A (CyA)**: 5 mg/kg, Talspiegel (≤ 100 ug/l)
- 2002/3/5: Reduktion CyA (2 x 25 mg) und erneut Rezidive
- 2007: Kreatinin leicht erhöht, Nebenwirkung von CyA
- 2008: erneut Levamisol
 - wieder normale Nierenfunktion (aber keine Biopsie)
 - Länge 153 cm: 3. - 10. P (= im Zielbereich)

HEALTH-RELATED QUALITY OF LIFE AND PSYCHOSOCIAL ADJUSTMENT IN STEROID-SENSITIVE NEPHROTIC SYNDROME

EVA-MARIA RÜTH, MD, MARKUS A. LANDOLT, PhD, THOMAS J. NEUHAUS, MD, AND MARKUS J. KEMPER, MD

Objectives To evaluate quality of life (QOL) and psychosocial adjustment by standardized tests in well-characterized patients with steroid-sensitive nephrotic syndrome.

Study design Forty-five patients were investigated at a median age of 9.8 years (range, 3.4 to 19.8) and 5.9 years (range, 0.1 to 16.3) since diagnosis. Child- and parent-rated QOL was evaluated by the The Netherlands Organization for Applied Scientific Research Academic Medical Center (TNO-AZL) Child Quality of life Questionnaire. Psychosocial adjustment was assessed by the Child Behavior Checklist and the Teacher Report Form.

Results In patients, only the QOL subscale “social functioning” was impaired compared with that in control subjects, whereas parents rated 4 of a total of 7 subscales as abnormal. Psychosocial adjustment was impaired at home and at school. Steroid dependency and cytotoxic treatment had a significant negative impact on QOL only, whereas family climate, especially maternal distress, negatively affected both QOL and psychosocial adjustment.

Conclusions QOL and psychosocial adjustment are impaired in steroid-sensitive nephrotic syndrome. Both illness-related variables and family climate play an important role. (*J Pediatr* 2004;145:778-83)

Psychosoziale Daten Zürich

■ Psychosoziales Verhalten und Lebensqualität

- 45 Kinder untersucht (Fr. Dr. Rüth)
- Standardisierte Tests, Vergleich mit „gesunden Kontrollen“

■ Psychosoziales Verhalten

- **Eltern und Lehrer** berichten über mehr Schwierigkeiten verglichen mit „gesunden Kontrollen“
- Negativer Effekt auf Verhalten:
 - Familien-Stress, v.a. Belastung der Mutter

■ Lebensqualität

- 7 Bereiche: Körperliche Beschwerden / körperl. Aktivitäten / Selbstständigkeit / Wahrnehmung und Aufmerksamkeit / sozialer Umgang / positive und negative Emotionen

□ Patienten

- nur 1 Bereich beeinträchtigt: sozialer Umgang

□ Eltern

- 4 Bereiche beeinträchtigt: körperliche Aktivitäten / Wahrnehmung und Aufmerksamkeit / sozialer Umgang / positive Emotionen

□ Negativer Effekt auf Lebensqualität:

- schwieriger Verlauf des INS
- Familien-Stress, v.a. Belastung der Mutter

Teenagers – Pubertät:

Spass / Freude $\Leftrightarrow$ Fragen / Sorgen

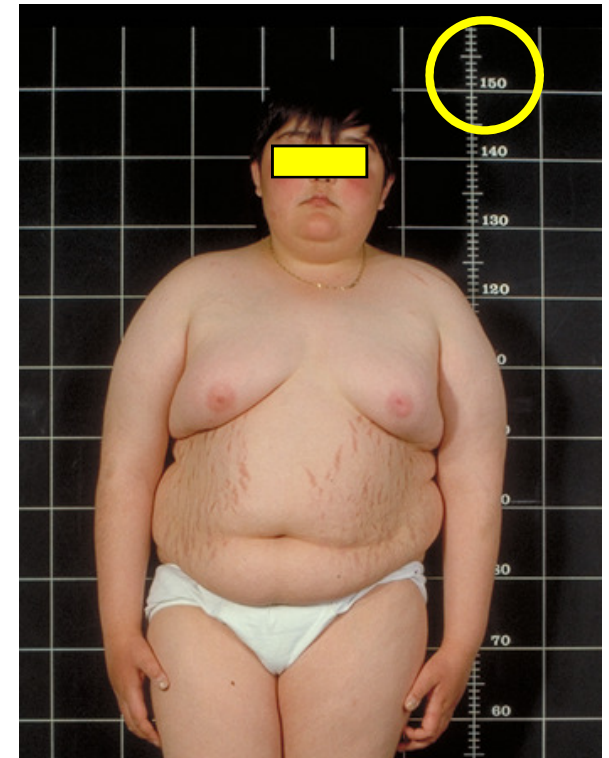
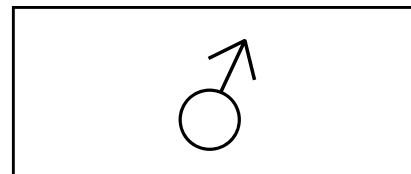
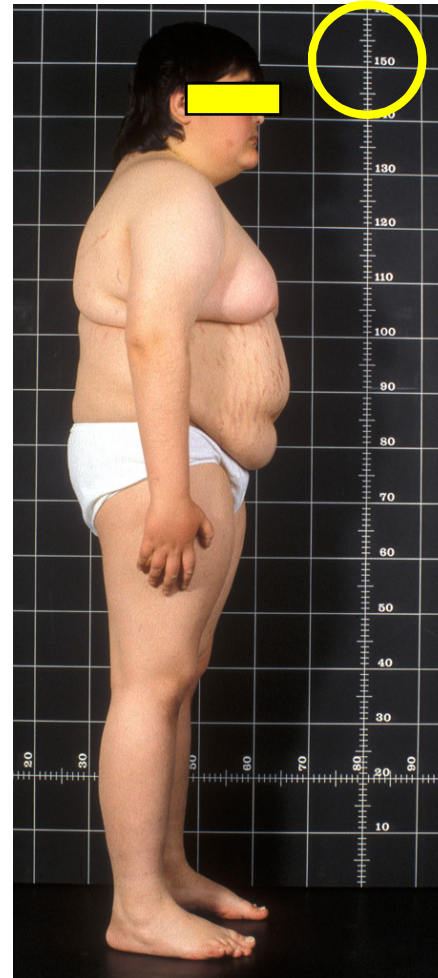
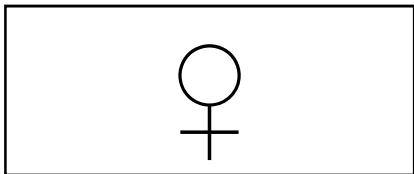


Fragen in der Pubertät ...

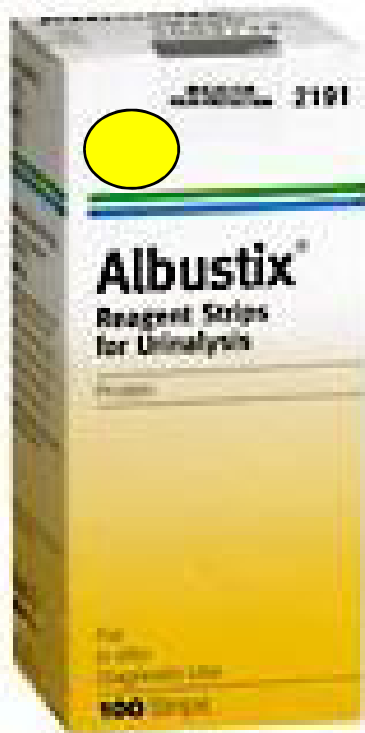
- Habe ich noch Rückfälle? Und sind diese steroid-sensibel?
- Werde ich gesund sein?
- Muss ich weiterhin Medikamente nehmen? Und haben diese Langzeit-Nebenwirkungen?
- Bleibt die Nierenfunktion erhalten?
- Werde ich zu dick oder zu klein sein?
- Kann ich schwanger werden / Kinder zeugen?
- Werden meine Kinder auch am INS erkranken?

Auf keinen Fall so ... !

150 cm



Jeden Tag ... !?



CHILDREN WITH STEROID-SENSITIVE NEPHROTIC SYNDROME COME OF AGE: LONG-TERM OUTCOME

EVA-MARIA RÜTH, MD, MARKUS J. KEMPER, MD, ERNST P. LEUMANN, MD, GUIDO F. LAUBE, MD, AND THOMAS J. NEUHAUS, MD

Objective Long-term outcome of steroid-sensitive idiopathic nephrotic syndrome (SSNS) in children is usually considered benign, although data on follow-up into adulthood are scarce. The aim of this study was to investigate adults who had childhood SSNS regarding their relapse rate, growth, and renal and extrarenal morbidity.

Study design Adult patients (n = 42, 26 males) were evaluated at a median age of 28.0 (18.1 to 46.9) years and a median follow-up of 22.0 (2.9 to 39.0) years since diagnosis.

Results Fourteen of 42 (33%) patients relapsed in adulthood. The number of relapses during childhood and adolescence and a complicated course—administration of steroid-sparing medication such as cyclophosphamide, chlorambucil, and cyclosporin A—were identified as risk factors. Final adult height (median SD score -0.4 , range -3.3 to $+1.3$) and body mass index (BMI) were normal. Renal function was normal in all patients, and overall morbidity was low. Only eight patients (three males) had children. Cytotoxic therapy was identified as a major factor contributing to childlessness.

Conclusion Relapses in adulthood were common in pediatric patients with SSNS. Growth and renal function were normal, and overall morbidity was low. Yet, transition to an adult nephrologist is recommended for all children with relapsing SSNS. (*J Pediatr* 2005;147:202-7)

Verlauf nach der Pubertät / > 18 Jahre (1)

■ Daten aus Zürich

- 42 Patienten langfristig und umfassend untersucht
- 26 Männer, 16 Frauen

■ Alter: median 28 Jahre (18 – 47)

■ Beobachtungszeit: median 22 Jahre (3 – 39)

■ Rückfälle: 14 von 42 = 1/3

- median 4 (1 – 25)
- alle steroid-sensibel

Gesundheit / Nebenwirkungen: Zürich (2)

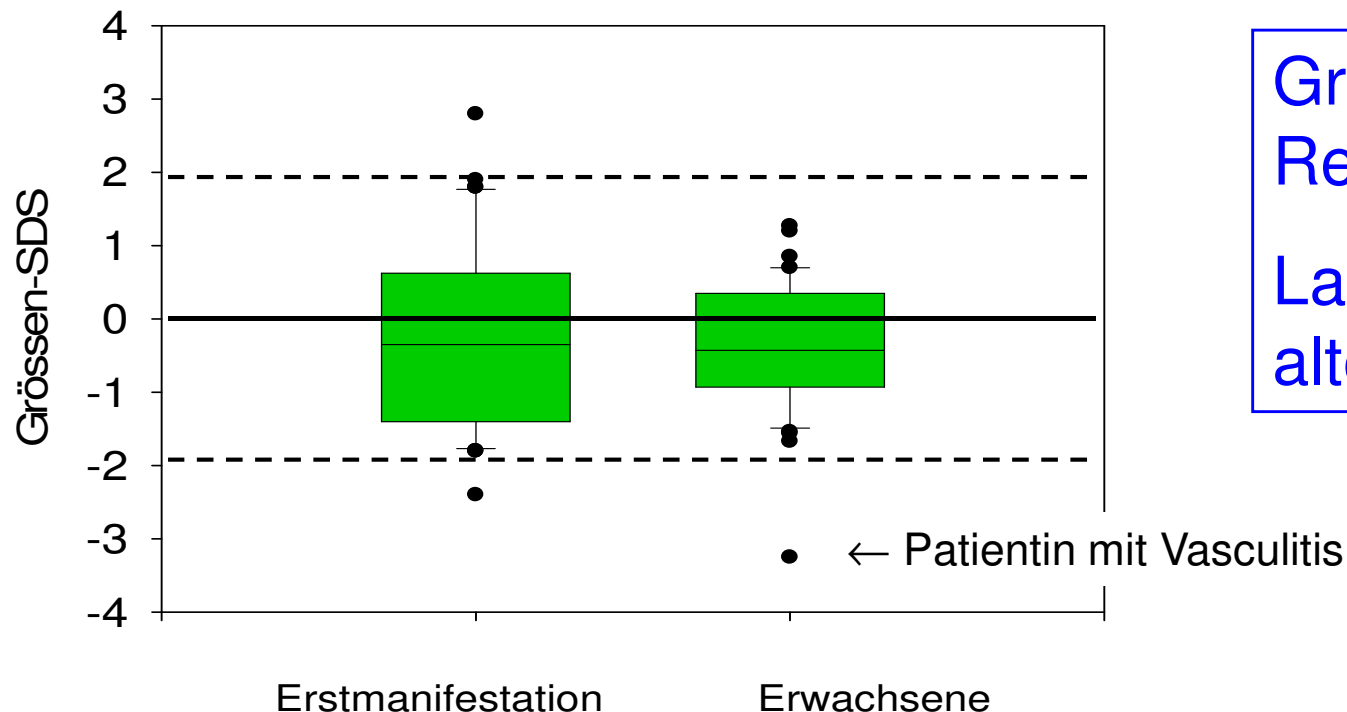
- **heute: „ausser Rückfällen“ 41 / 42 gesund**
 - 1 Patientin: nicht-klassifizierbare Vasculitis
- **Nierenfunktion:** normal, auch trotz vielen Jahren CyA ...
- **Herz-Kreislauf:** „gesund“, trotz transient erhöhter Lipide ...
- **Augen:** 1 Patient mit milder Katarakt
- **Knochen:** 2 Patienten mit je 1 Fraktur nach Trauma
- **Tumoren:** 1 x gutartig: Fibroadenom der Brust
1 x bösartig: Seminom (nur Prednison,
keine weitere Immunsuppression)

Gesundheit / Nebenwirkungen: Europa / USA

- **Nierenfunktion:** normal
- **Tumoren**
 - nur Einzelfälle von Hodgkin, Leukämie und anderen Tumoren
- **Herz-Kreislauf**
 - kein erhöhtes Risiko
- **Augen:** Katarakt selten
- **Knochen**
 - Manchester: ↑ Frakturrisiko: 22 von 34 Pat. mit 43 Frakturen
→ Knochendichte ↓ *aber ? Zürich: 2 Frakturen bei 42 Pat.*

Körpermasse: Zürich (3)

- Grösse bei 1. Schub: SDS: -0.2 (-2.4 bis +2.8)
 - Endgrösse identisch / normal: SDS: -0.4 (-3.3 bis +1.3)
- 172 cm $\approx$ Zielgrösse 171,5 cm



Gründe für die guten Resultate?

Langzeit-Steroide nur alternierend!?

Body Mass Index (kg/m²): Zürich vs USA

■ Zürich

- 34: normal schwer = BMI < 25
- 7: übergewichtig = BMI 25 - 30
- „nur“ 1/42: „obese“ = BMI > 30

■ USA

- 20% „obese“ auch nach Absetzen der Steroide
- aber:
 - auch Mütter der „obesen“ Patienten „obese“
 - auch 20% der „gesunden“ Kontrollen „obese“

„Kinder gebären oder zeugen“: ZH (4)



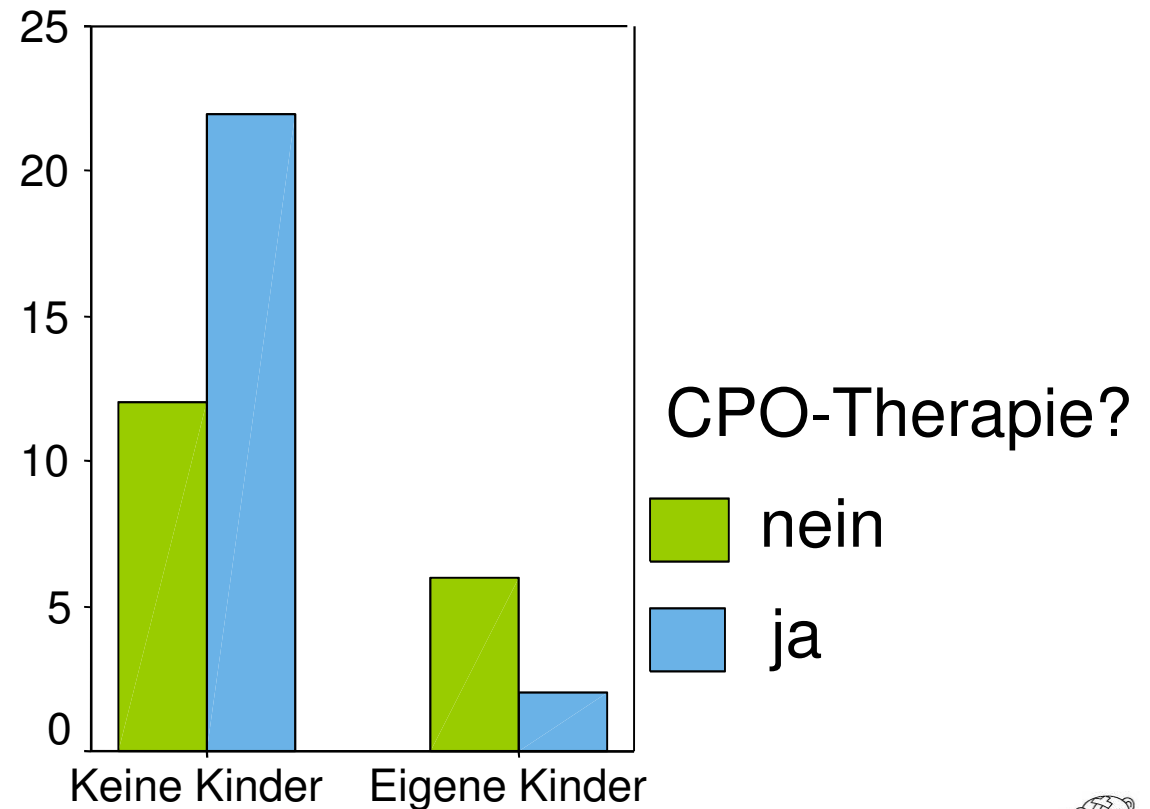
5 Frauen und 3 Männer: total 14 Kinder	8 Patienten mit Kinder (alle verheiratet)	34 Patienten ohne Kinder (auch 8 verheiratet)
Alter (Jahre)	37 (31 – 47)	27 (18 – 45)
Frauen / Männer	5/16 (31%) – 3/26 (12%)	11 / 23
1 x Cyclophosphamid	2 / 8 (25%)	22 / 34 (65%)
≥ 2 x Cyclophosphamid	0	13 / 34 (38%)

„Kinder gebären oder zeugen“

- Patienten ohne Cyclophosphamid: 6 / 18 (33%)
- Patienten mit „ „ 2 / 24 (8%)



Cyclophosphamid (CPO):
Risikofaktor für (männliche)
Kinderlosigkeit, $p < 0.05$

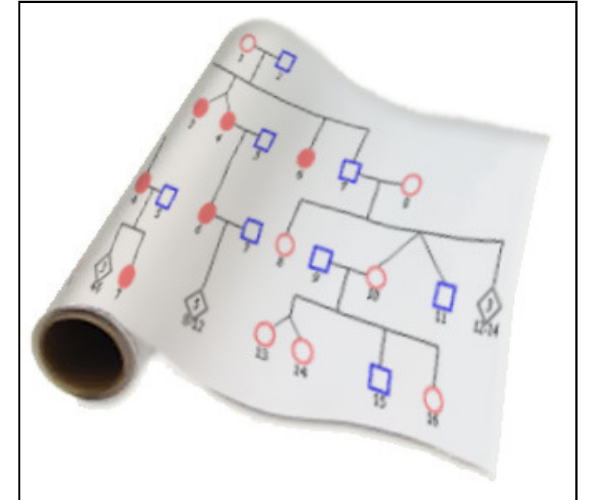


Vererbung - familiäres Auftreten (5)

Schweiz

■ Geschwister

- ☐ etwas „gehäuft“: ca. 3% betroffen
- ☐ eineiige Zwillinge betroffen
 - ☐ Konkordanz: steroid-sensibel
 - ☐ Diskordanz: Verlauf / Anzahl Rückfälle
- ☐ „**Vererbung**“ von Patient auf Kind
 - ☐ nur 1 x: Mutter + Tochter



Finnland

- keine Hinweise auf „Mendelsche“ Vererbung
- keine besonderen Polymorphismen in den Genen der Podozyten oder Schlitzmembran

Schlussfolgerungen: > 18 Jahre (1)

- Steroid-sensible Rezidive können weiterhin auftreten.
- Nierenfunktion normal.
- Extrarenale Morbidität / Komplikationen gering.
- Langzeitfolgen der Medikamente: wsh. Zusammenhang zwischen (männlicher) Kinderlosigkeit und Cyclophosphamid.
- Endgrösse normal; „Obesity“ in USA häufig, in Europa seltener.
- Familiäres Auftreten selten.

Schlussfolgerungen: > 18 Jahre (2)

- Langzeitverlauf und „Clinical endpoints“ abhängig von:
 - Therapieschemen
 - Schweregrad des INS / Anzahl Rückfälle
 - aber auch: regionale Lebensumstände und „life-style“
- Eine qualifizierte Nachbetreuung von Kindern / Jugendlichen sollte – besonders bei Steroidabhängigkeit und kompliziertem Verlauf – auch im Erwachsenenalter gewährleistet sein.

Praktisches / Unterlagen

■ Milchbüchlein:

- ☐ Resultat Albustix eintragen
- ☐ Fieber, „Besonderes“ etc

■ Urin-Stix: Wann testen ?

- ☐ wenn unter Therapie: in der Regel täglich ...
- ☐ wenn keine Therapie mehr:
 - ☐ kurz nach absetzen: täglich, dann 1 x / Woche
 - ☐ später nur noch wenn „krank“ oder „auffällig“

■ Broschüre von Markus Kemper (Zürich, Hamburg)

Prof. Dr. med. T. J. Neuhaus
Chefarzt
Pädiatrische Klinik
Kinderspital Luzern
6000 Luzern 16

Nephrotisches Syndrom



PD Dr. med. Markus J. Kemper

Herausgeber:
Prof. Dr. med. Dirk E. Müller-Wiefel

Monat _____

Kinderspital Zürich

333 (D 2) 200 - 04.06 - 59480

Datum	Urin	Prednison			Bemerkungen
1					
2					
3					
4					
5					
6					
7					
8					
9					
10					
11					
12					
13					
14					
15					
16					
17					
18					
19					
20					
21					
22					
23					
24					
25					
26					
27					
28					
29					
30					
31					

Zusammenfassung: Steroidsensibles INS

- Häufigste Ursache des isolierten nephrotischen Syndroms
 - 90% "idiopathisch" (T-Zelldysfunktion) und steroid-sensibel
- Kleinkinder: 1. Schub in 80% 1 – 8 Jahre
- Nierenbiopsie nicht nötig (meist Minimal change Nephropathie)
- Die meisten Kinder erleiden ein / mehrere Rückfälle
→ oft Therapie-abhängig
- Risiko für Infektionen (Pneumokokken-Peritonitis) + Thrombosen
- Medikamenten-Nebenwirkungen häufig / Pubertät oft verzögert
- Normale Nierenfunktion

Zusammenfassung steroid-resistentes NS

■ DD:

- 10 % aller Kinder mit "NS": Histologie oft FSGS
- genetisch: meist AR, seltener AD
 - somit Geschwister oft auch betroffen
- wenn mit GN = „nephrotic-nephritic“ → Prognose ernster

■ Abklärung immer: Nierenbiopsie und Genetik

■ Verlauf

- genetische Formen immer Steroid/Therapie-resistent
- Gefahr der chronischen Niereninsuffizienz (Kreatinin ↑)
→ Dialyse und Nierentransplantation



Nephrologie 8

Autor/en: Neuhaus

Version 06 2014

Nephrotisches Syndrom

1. Definition

- Proteinurie $> 1\text{g/m}^2/\text{d}$
- Hypoalbuminämie $< 25\text{g/l}$
- Oedeme

PS: Nephrotisches Syndrom (NS) ist keine Diagnose, sondern eine Beschreibung.

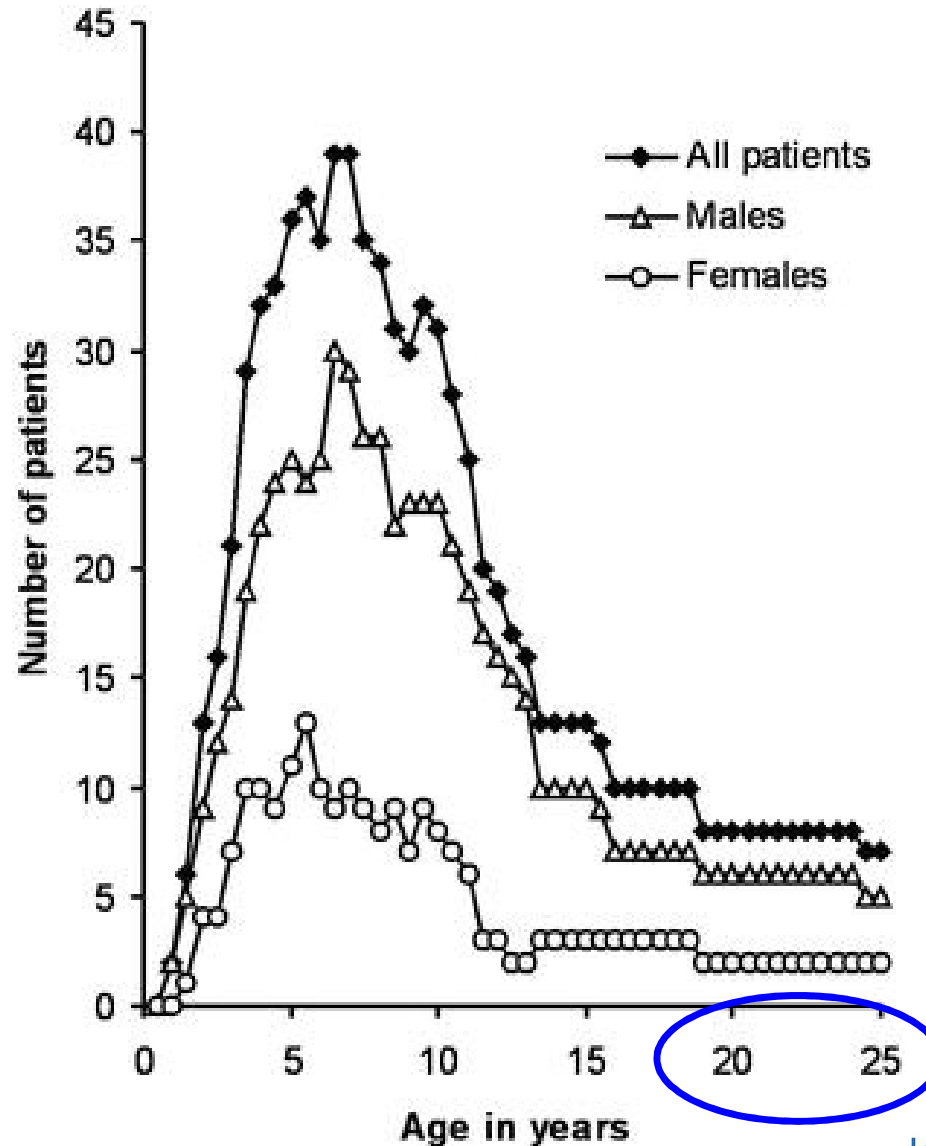
2. Formen

- **primär:**
 - Idiopathisches NS: - steroid sensibel (Histologie meist Minimal Change)
 - steroid resistent (meist FSGS)
- Genetik:
 - Nephrin, Podocin, WT1, PLCE1, ...
- syndromal: z.B. Spondyloepiphyseale Dysplasie ...
- **sekundär:**



Altersverteilung: 1. Schub und Rückfälle

Lahdenkari et al (2005)
Pediatric Nephrology
Finland



Verlauf nach der Pubertät / > 18 Jahre

■ Daten aus Zürich

- 42 Patienten langfristig und umfassend untersucht

■ Daten aus Europa

- Finnland
- England (London / Birmingham / Manchester)
- Frankreich (Paris)

■ Daten aus USA

Rückfälle > 18 Jahre: Europa

■ Signifikantes Risiko: 6 – 42%

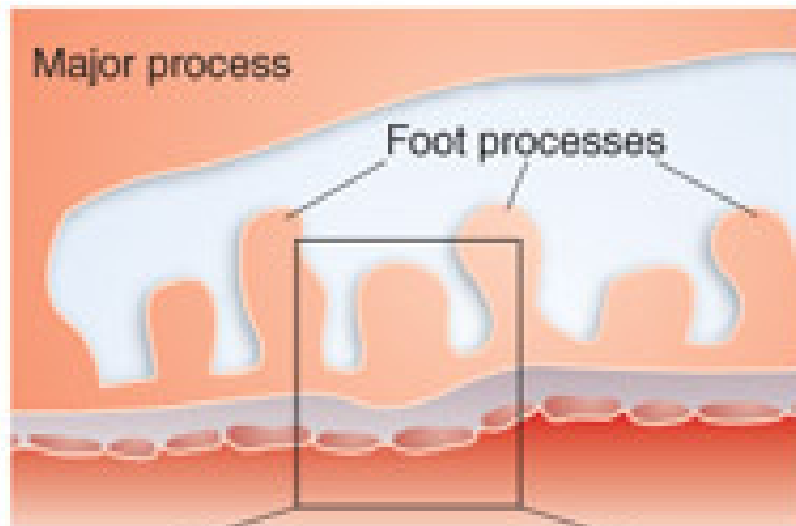
- England: 6% und 19%
- Finnland: 14%
- Hannover: 33%
- Zürich: 33%
- Paris: 42%: Selektion schwieriger Patienten?

■ Risikofaktoren

- je mehr Rückfälle im Kindes- und Jugendalter
- schwieriger Verlauf = steroid-abhängig, Cyclophos. / CyA ...

■ Steroid-Sensibilität der Rückfälle

- >> 95%: steroid-sensibel
- 2 - 3%: 2° steroid-resistent: Remission mit Cyclophos. / CyA



Gudermann T
Nat Genet (2005)

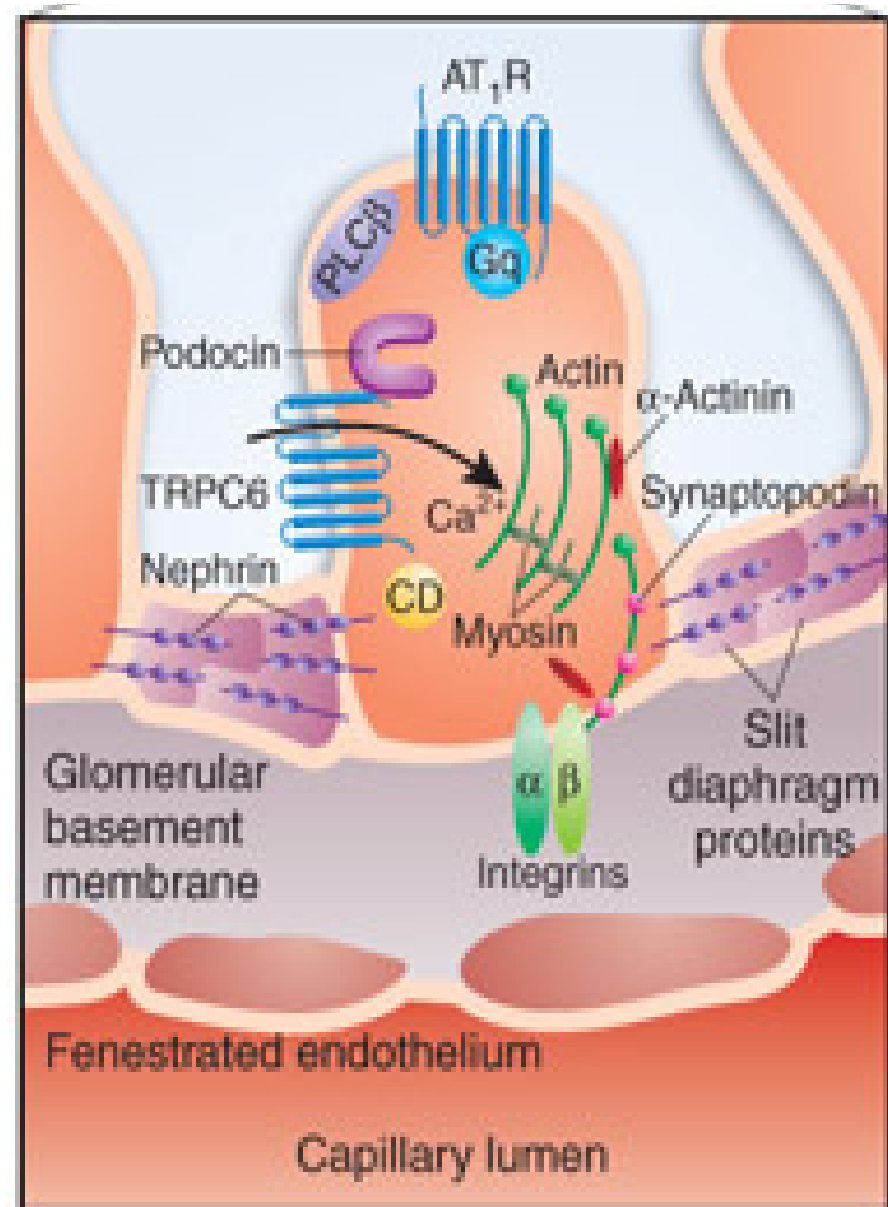
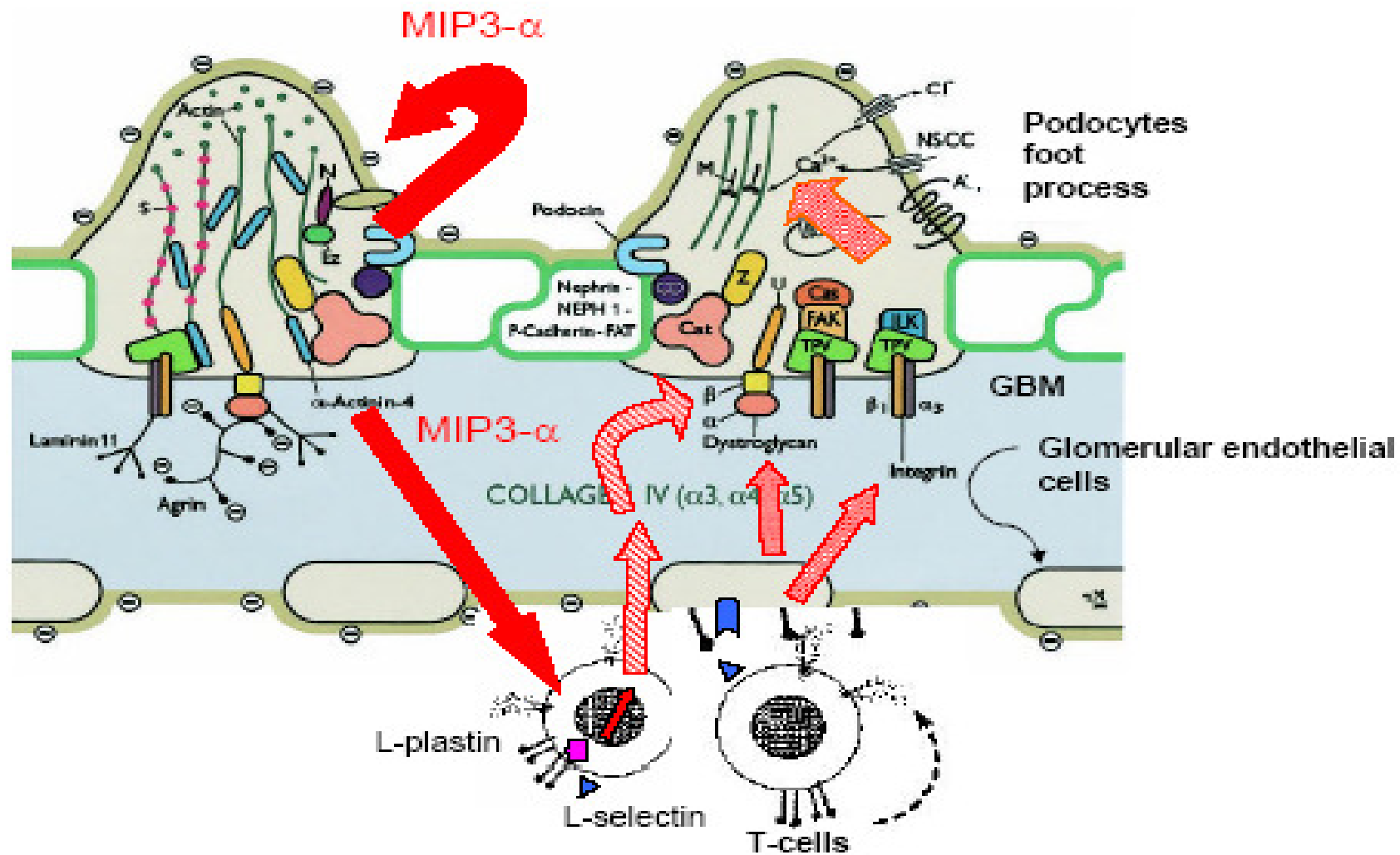
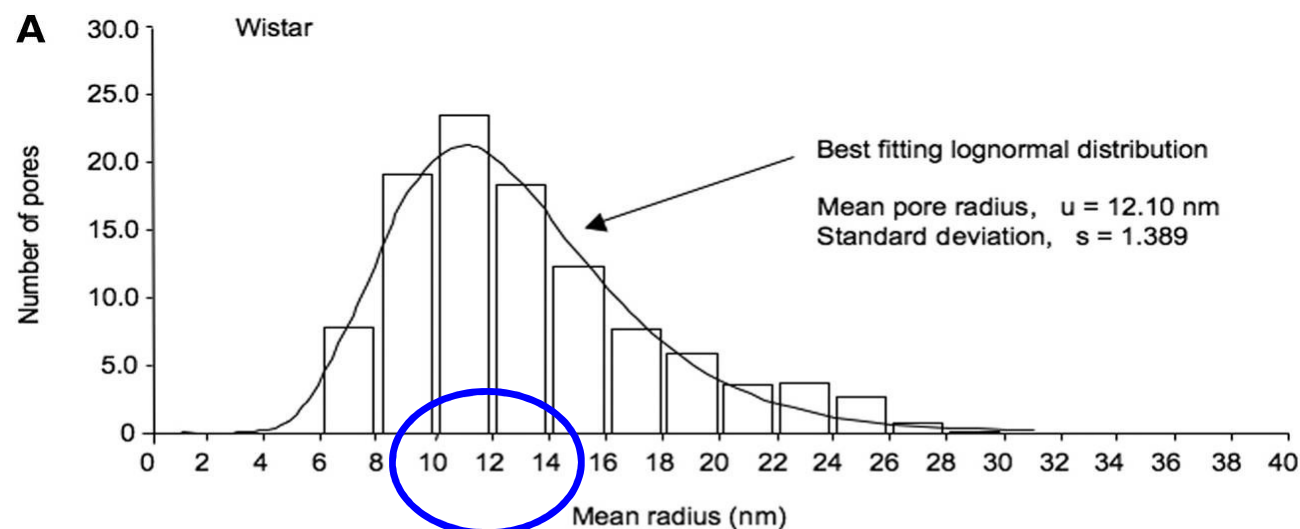


Fig. 4



Girardin E, 2006

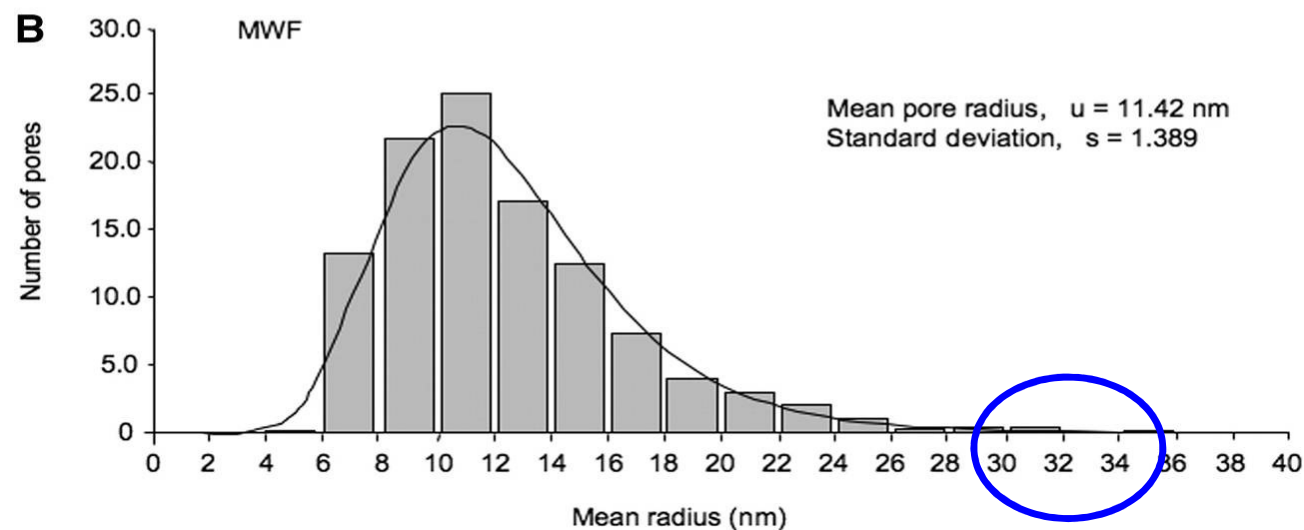
Heterogeneous (heteroporous) Distribution of slit pore size is unchanged under proteinuria.



Form: ellipsoid

$r =$ 

Grösse sehr heterogen



Albumin

r (nm: $1 \text{ \AA} = 0.1 \text{ nm}$)

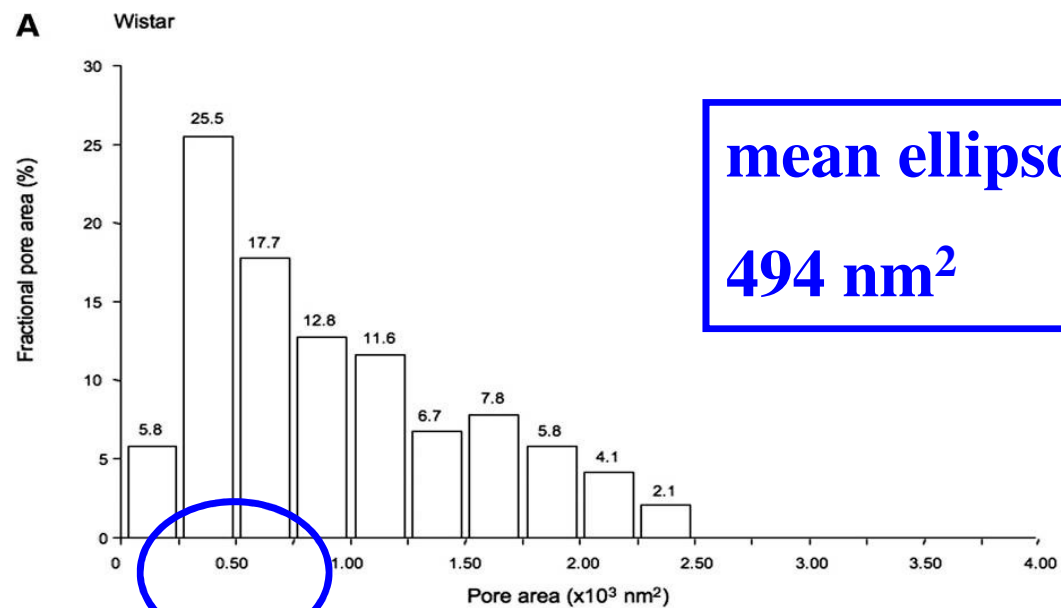
molekular: 3.6

kristallographisch:

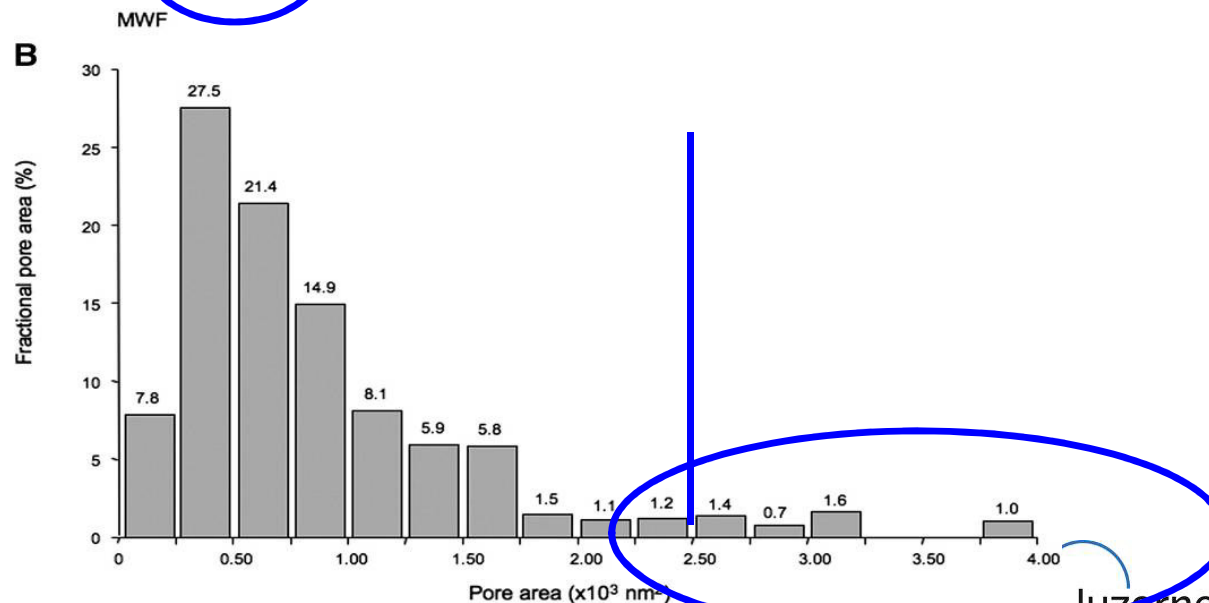
$5.97 \times 9.70 \times 5.97$



Proteinuric rats contain larger pores.

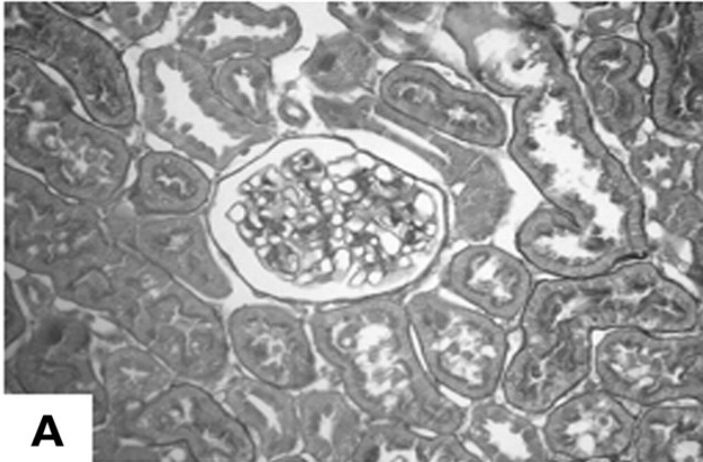


mean ellipsoid pore size =
494 nm²

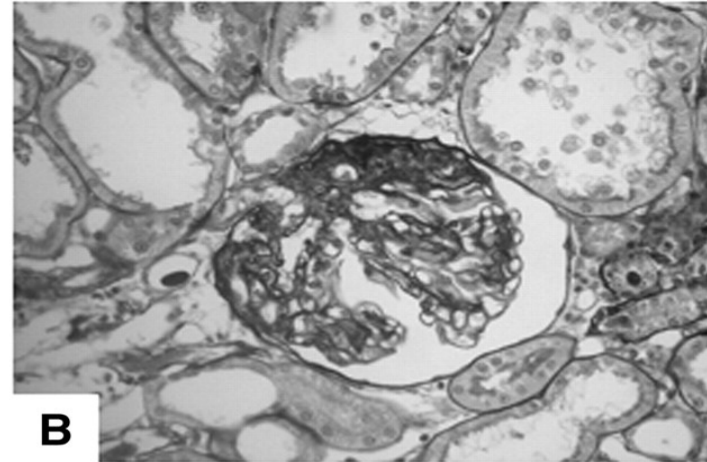


The ultrastructure of the preserved area of glomerular capillary tuft is similar in normal and proteinuric rats.

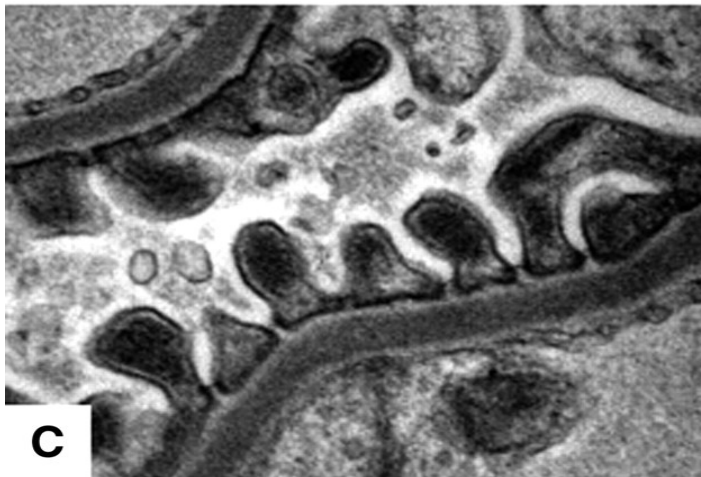
Wistar



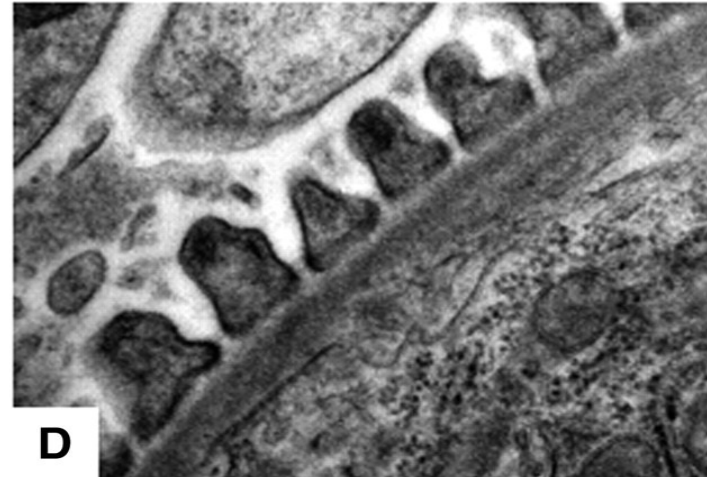
MWF



Wistar



MWF

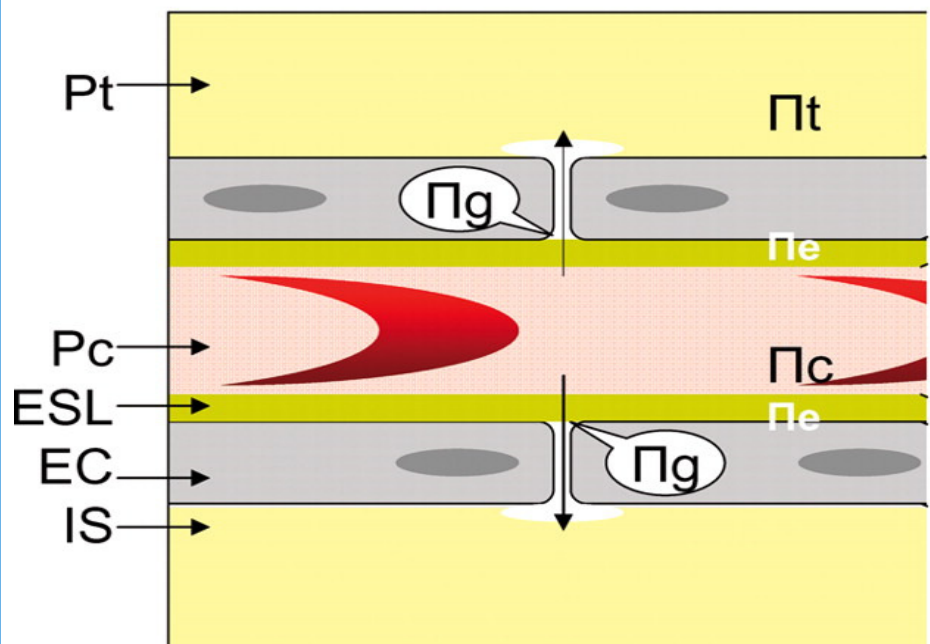


Gagliardini E et al. JASN 2010;21:2081-2089

The low filtration–low resorption concept of microvascular fluid homeostasis.

Capillary segments (continuous)

Hardly any egress of colloidal particles,
small flow of ultrafiltrate
(Π_c and Π_t irrelevant, Π_e and Π_g count)

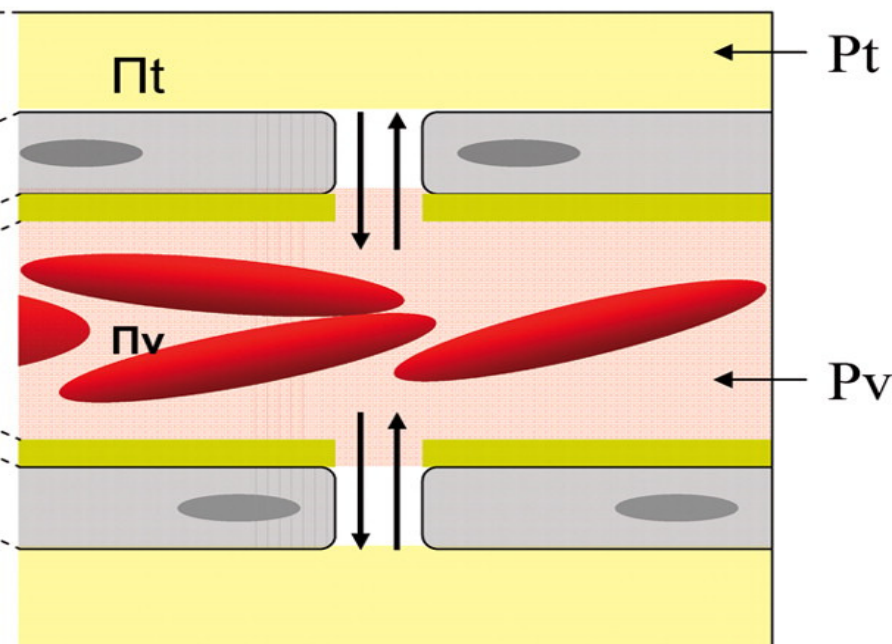


[$P_c - P_t$] large, but [$\Pi_e - \Pi_g$] large
+ high resistance to flow of water (strand gap)

➡ **Very low filtration rate**

'Large pore' venular sections

Easy egress of colloidal particles,
'back-diffusion' is possible



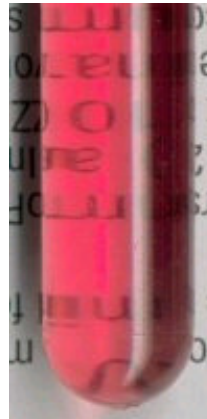
[$P_v - P_t$] small, [$\Pi_v - \Pi_t$] small

➡ **Low filtration rate**

Becker B F et al. *Cardiovasc Res* 2010;87:300-310

Published on behalf of the European Society of Cardiology. All rights reserved. © The Author 2010. For permissions please email: journals.permissions@oxfordjournals.org

DD: Makro-Hämaturie



- **Urinfarbe** rot/braun und/oder **Stix** pos :
(Makro- / Mikrohämaturie)
→ DD: Blut vs ? falls Blut: Ursprung ?
- DD roter Urin /pos. Stix: Erythrozyten vs ?
 - Hämoglobin, Myoglobin, Porphyrin, Farbstoffe, Sperma→ immer Sediment und/oder Kammerzählung
- DD Ursprung, falls Ec bestätigt:
 - Nephrologisch (renal) vs urologisch (Harnwege)
 - Bei Mädchen: vaginal

Makrohämaturie

- selten, immer pathologisch → immer „rasch“ Ultraschall
- DD
 - ☐ Glomerulonephritis (GN)
 - ☐ Urolithiasis
 - ☐ Hämorrh. Zystitis (bakt / viral, Bilharziose)
 - ☐ Hydronephrose, Zystennieren (Trauma)
 - ☐ Vaskulär: HUS, Nierenvenenthrombose (Neonatologie)
 - ☐ Trauma
 - ☐ Alport mit Hörstörung (meist X-linked)
 - ☐ Nierentumoren (Wilms)
 - ☐ Gerinnungsstörung (macht nie isolierte Hämaturie)

Eine Def. der akuten Glomerulonephritis (GN)

≥ 2 der folgenden 3 Kriterien

- 1. Hämaturie: oft braune (nicht rote) Makrohämaturie
- 2. Hypertonie
- 3. Erhöhtes Plasma-Kreatinin
(Harnstoff = Urea meist relativ mehr ↑)

Cave:

- signifikante Proteinurie nicht zwingend
- Kombination von GN + NS = „nephritic + nephrotic“
seltener / oft schlechtere Prognose

DD Glomerulonephritis (1)

■ 1. *Postinfektiöse GN*

- ☐ C3 passager tief
 - ☐ Post-Streptokokken: Angina, Impetigo
 - ☐ Post-Staphylokokken; andere Infektionen
- ☐ oft persistierende Mikrohämaturie
- ☐ gute Langzeitprognose

■ 2. *IgA Nephropathie bei Schönlein-Henoch Purpura*

- ☐ Rezidive nicht ungewöhnlich
- ☐ selten akutes Nierenversagen
- ☐ chronisches Nierenversagen ca. 1%

DD Glomerulonephritis (2)

■ 3. *IgA Nephropathie isoliert*

- ☐ typisch rezidivierende Makrohämaturie
- ☐ heilt im Prinzip nicht aus
- ☐ Prognose hängt ab von:
 - ☐ 1. *Kreatinin*, 2. *BD*, 3. *Proteinurie* im Intervall

■ 4. *Seltene Ursachen*

- ☐ Membrano-proliferative GN: C3 permanent tief
- ☐ Membranöse GN
- ☐ SLE
- ☐ Vasculitis inkl. ANCA-GN