Nefrotiskt Syndrom

Hyperlipidemi
Trombemboli
Ödem

Svante Swerkersson

HYPERLIPIDEMI

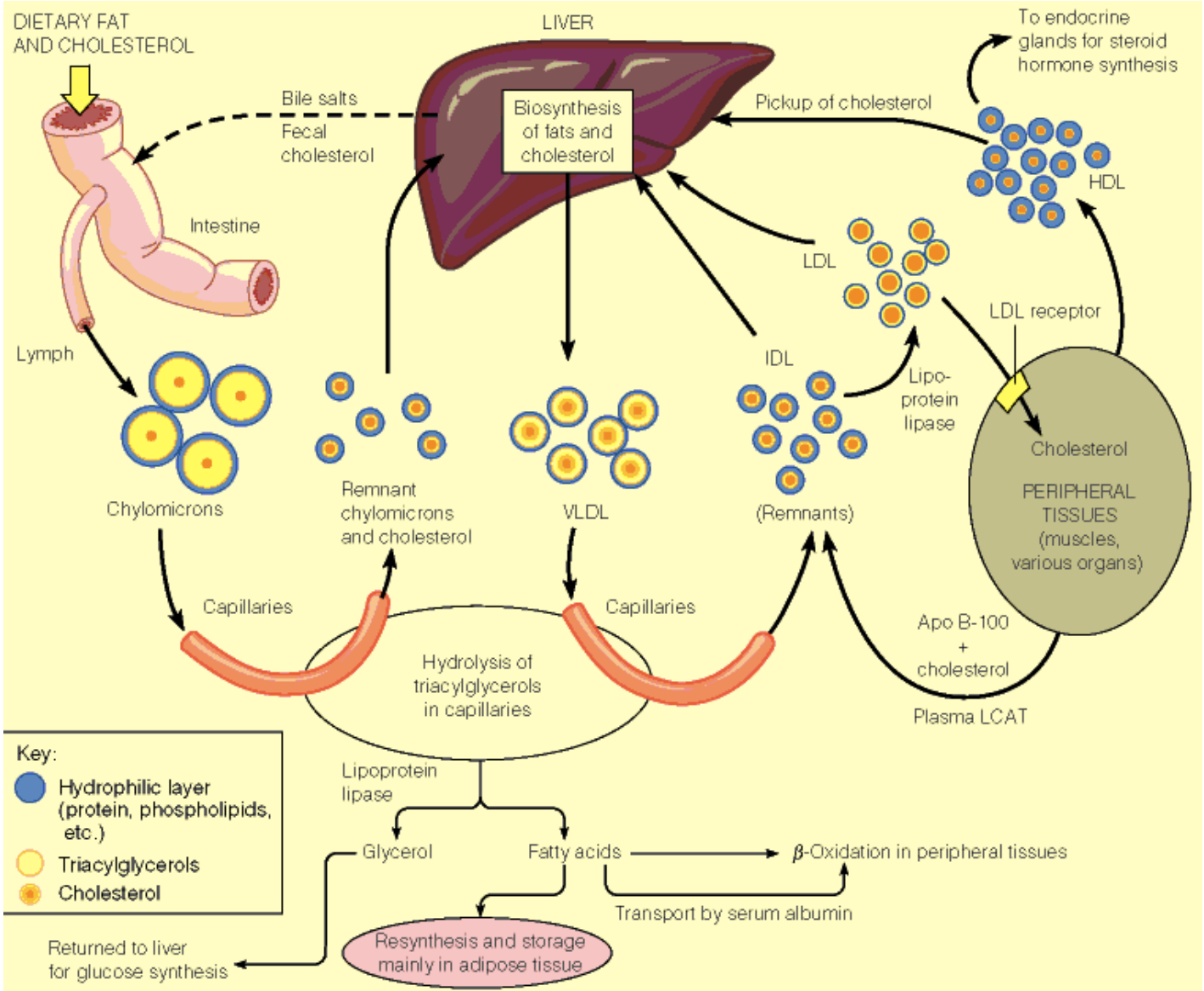
Varför behandla?

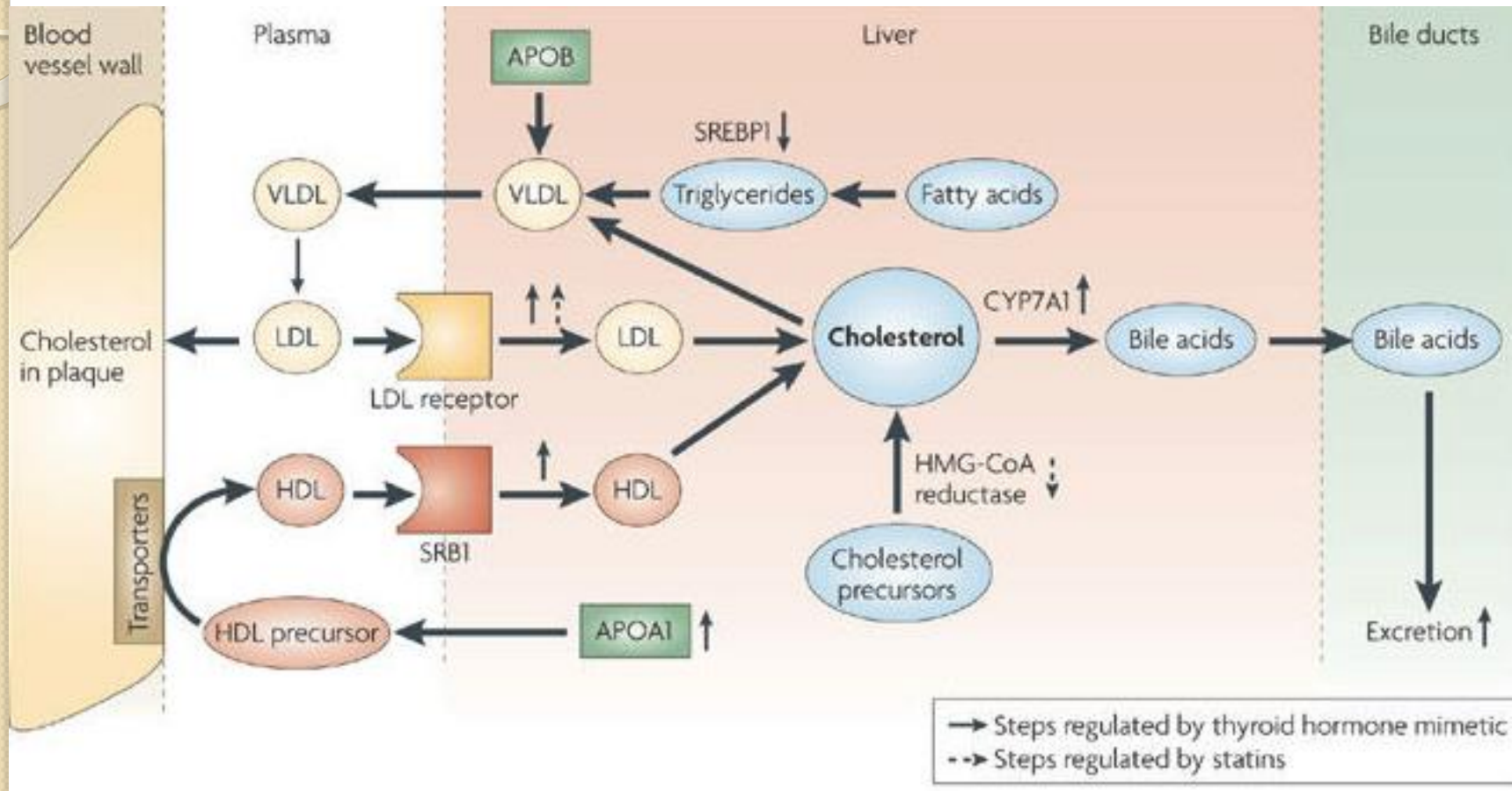
- De flesta barn med nefros har höga blodfetter
- Vuxenstudier visar ökad risk för ateroskleros och CVD
- Men.. vuxna med recidiverande nefros som barn har ej visat ökad risk för CVD
- Hyperlipidemi relaterat till progress av njursvikt?
- Ofta förenat med andra riskfaktorer
  - övervikt (steroider), hypertoni, insulinresistens

Riskfaktorer för CVD

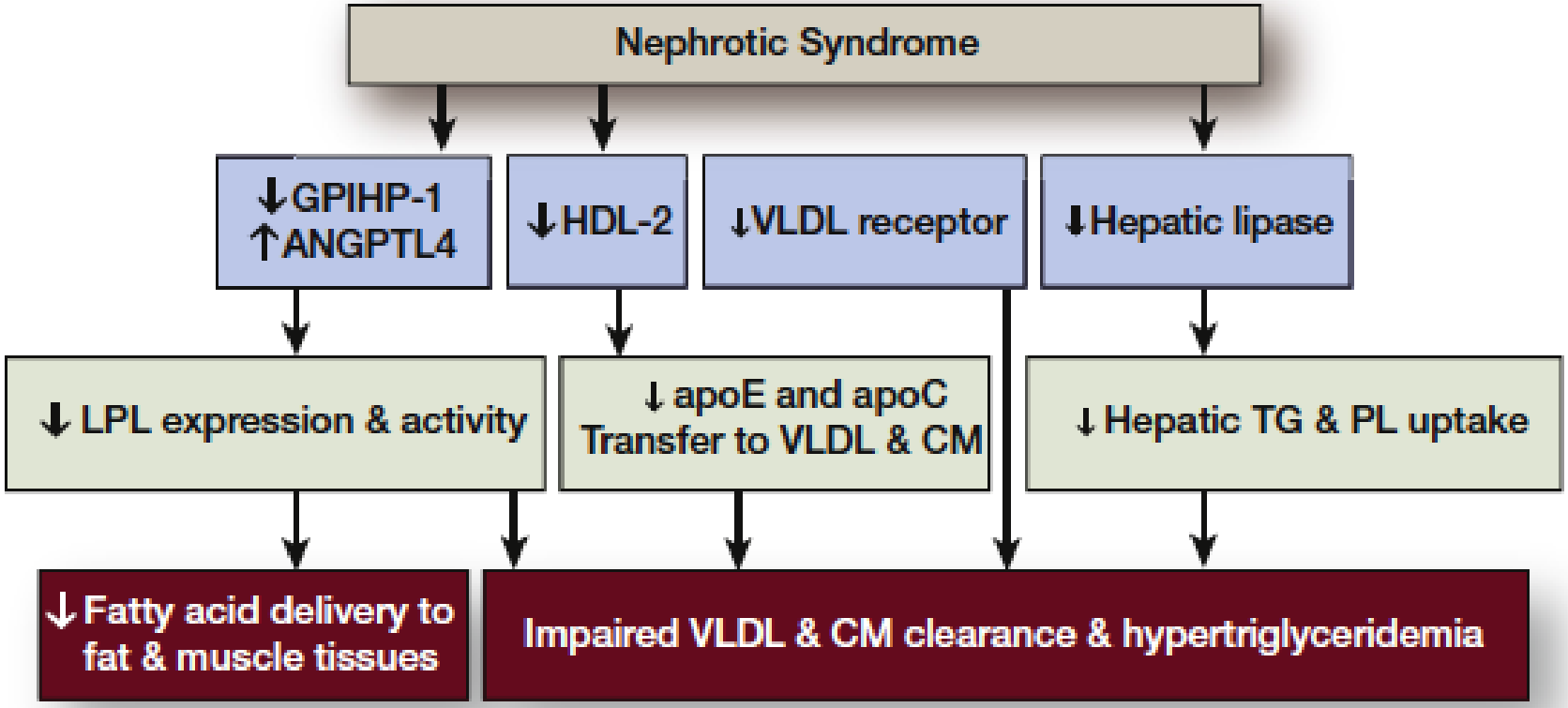
- Hyperlipidemi
- Hypertension
- Diabetes mellitus
- Övervikt
- “Stillasittande livsföring”
- Rökning
- Hereditet för hjärtinfarkt

Lipidmetabolism



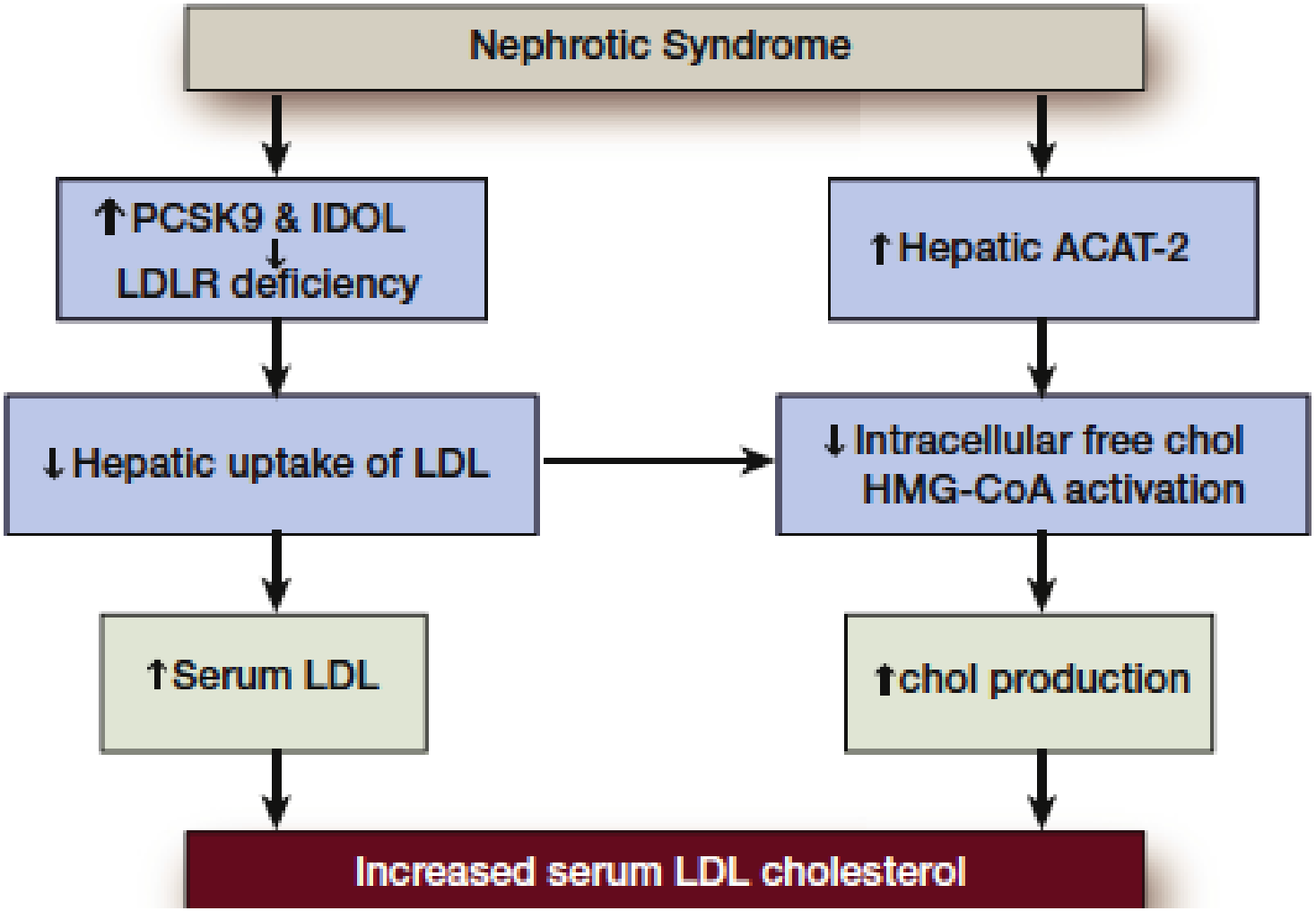

Blood vessel wall
Plasma
Liver
Bile ducts
APOB
SREBP1
VLDL
VLDL
Triglycerides
Fatty acids
Cholesterol in plaque
LDL
LDL receptor
LDL
Cholesterol
CYP7A1
Bile acids
Bile acids
HDL
SRB1
HDL
HMG-CoA reductase
Cholesterol precursors
Transporters
HDL precursor
APOA1
Excretion
Steps regulated by thyroid hormone mimetic
Steps regulated by statins

Patogenes triglyceridemi



Vaziri Kidney Int 2016

Patogenes hyperkolesterolemi



Vaziri Kidney Int 2016

Behandling

- Diet
  - Lågfettdiet
  - Vegetarisk diet kan sänka LDL med 30%
- Läkemedel
  - HMG-CoA reduktashämmare (Statiner)
    - ex Simvastatin, Pravastatin, Atorvastatin
  - Fibrater
    - ex Gemfibrozil
  - Resin
    - ex Kolestyramin
  - Övriga

AAP 2009

Dyslipidemia

- low-fat diet;
- consider low-density lipoprotein cholesterol-lowering drug therapy when fasting low-density lipoprotein cholesterol levels are persistently >160 to 190 mg/dL; and
- counsel regarding contraindications of 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A (HMG-CoA) reductase inhibitors during pregnancy.

Franska riktlinjer 2016

- Barnstudier saknas
- Positiv effekt hos vuxna
- Vid refraktär nefros med hyperlipidemi kan behandling med statiner övervägas
  - Kontrollera CK och leverenzymer

KDIGO – CKD 2013

- Årlig kontroll av blodfetter vid CKD
- Hyperkolesterolemi
  - Rekommenderas inte statiner till barn <18 år
  - Men… vid kraftigt förhöjt LDL-kolesterol kan behandling övervägas till pojkar >10 år och flickor efter menarche
  - Då lägsta möjliga dos
- Triglyceridemi (>5,65 mmol/l)
  - Farmakologisk behandling rekommenderas inte
  - Men…. vid kraftigt förhöjt (>11,3 mmol/l) remiss till lipidexpert
- För samtliga rekommenderas livsstilsråd

TROMBEMBOLI

Trombos - epidemiologi

- Mortalitet vid nefrotiskt syndrom
  - 389 barn 3 månader-16år, 5 års uppföljning
  - MCNS
  - 10 avlidna; pojkar 7: flickor 3
    - 6 Infektion ± DIC
    - 1 Trombos
    - 1 Hjärt-lungsvikt vid albumininfusion
    - 1 Njursvikt
    - 1 Okänd

Lewis Pediatrics 1984

Epidemiologi-incidens trombos

- Incidens
  - barn ≈3%
    - ökar med ålder
  - vuxna ≈25%

- Vanligare vid
  - kongenital nefros ≈10%
  - sekundär NS ex vaskulit ≈17%
  - membranös NS ex SLE klass V ≈25%

- Trombosinsjuknande vanligast tidigt efter debut
  - 60% inom 3 månader från debut (barn)
    - median 70 dagar

Kerlin Clin J Am Soc Nephrol 2014

Klinik

- Indisk studie
  - 35 barn med trombos
  - Ålder 7,7 (2,5-12) år
  - Pojkar:Flickor 1,9:1

- Typ av nefros
  - Första epsiod 15%
  - Glesa recidiv 21%
  - FRNS/SDNS 32%
  - SRNS 32%

- Lokalisation av trombemboli
  - Cerebral ven 29%
  - Lungven 25%
  - Djup ven 17%
  - Intrakraniell artär 19%
  - Extermitet artär 6%

Suri Clin Exp Nephrol 2014

Symtom

- Cerebral ventrombos (n=11)
  - Huvudvärk-kräkningar
  - Kramp
  - Medvetandepåverkan
- Cerebral artärtrombos (n=7)
  - Kramp
  - Hemipares
- Lungvenstrombos (n=9)
  - Andningssvårigheter
  - Hosta
  - Bröstsmärta
  - Tachypné-hypoxi

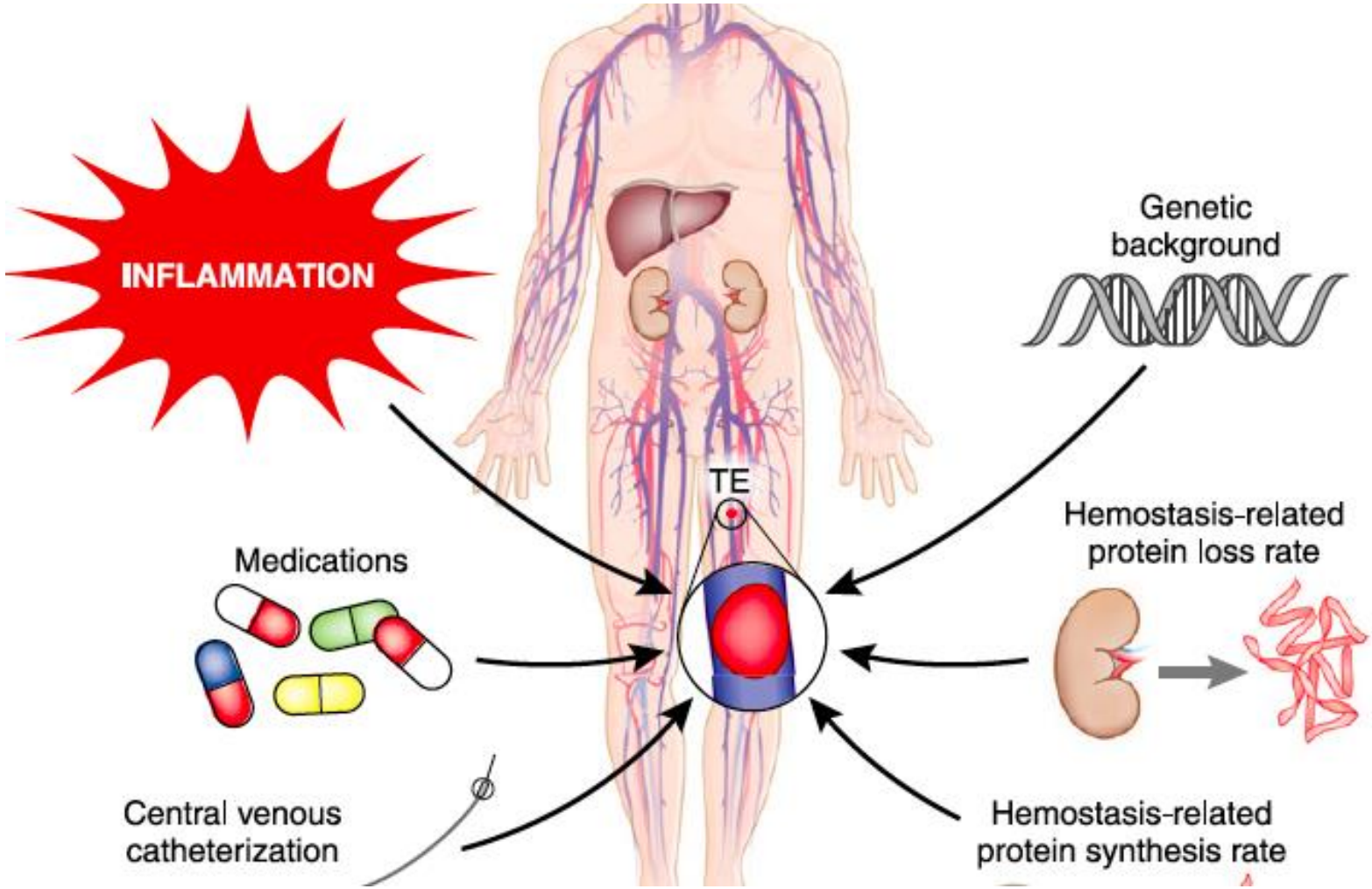
Suri Clin Exp Nephrol 2014

Klinik

S-albumin	1,7 (0,1-6,6) g/l ?
Hypoalbuminemi	83%
Hyperkolesterolemi	88%
Hb >140 g/l	23%
TPK >450	29%
Infektion	31%
Diuretikabehandling	43%

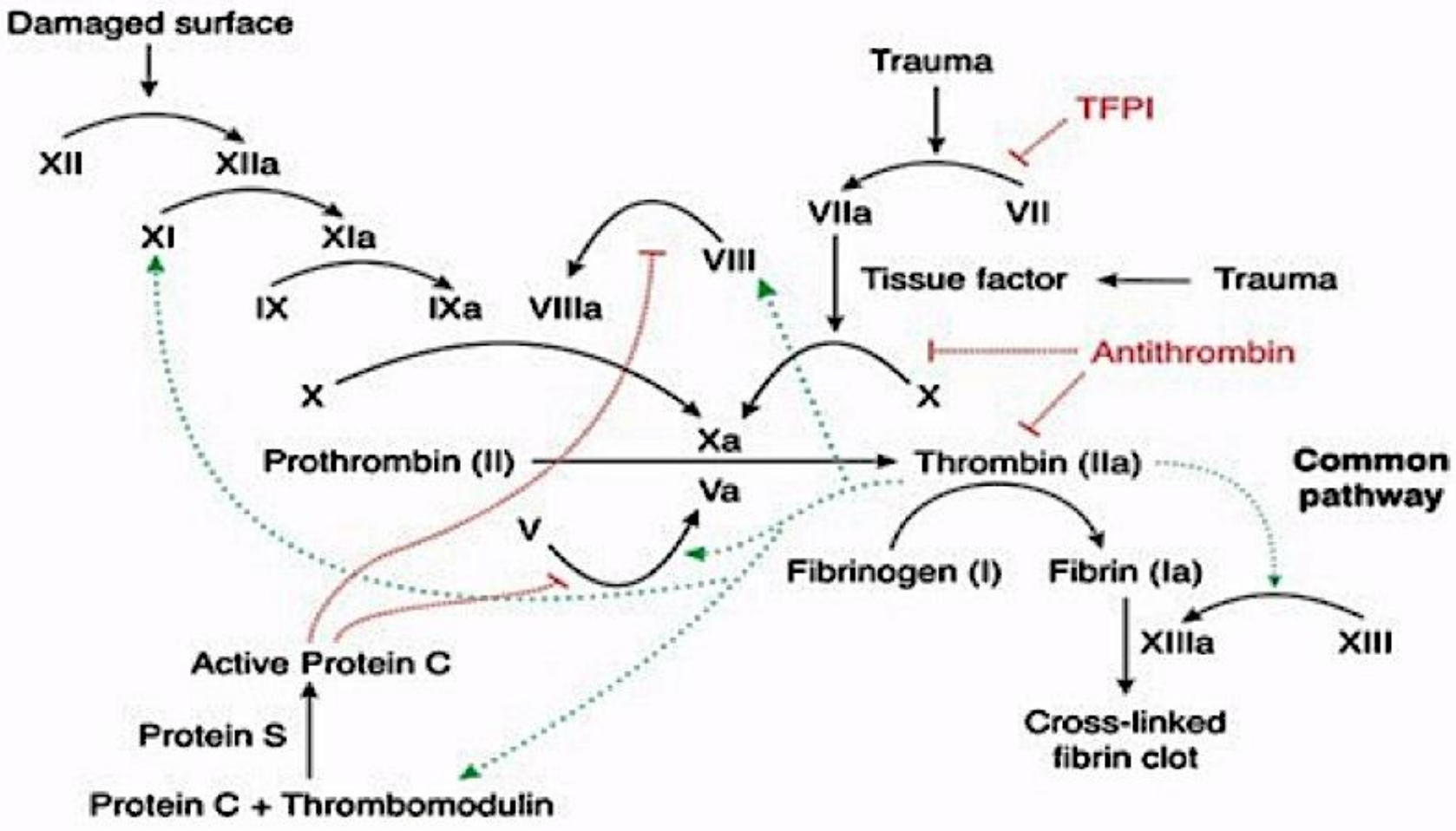
Suri Clin Exp Nephrol 2014

Patofysiologi



Kerlin Clin J Am Soc Nephrol 2014

Koagulationskaskaden

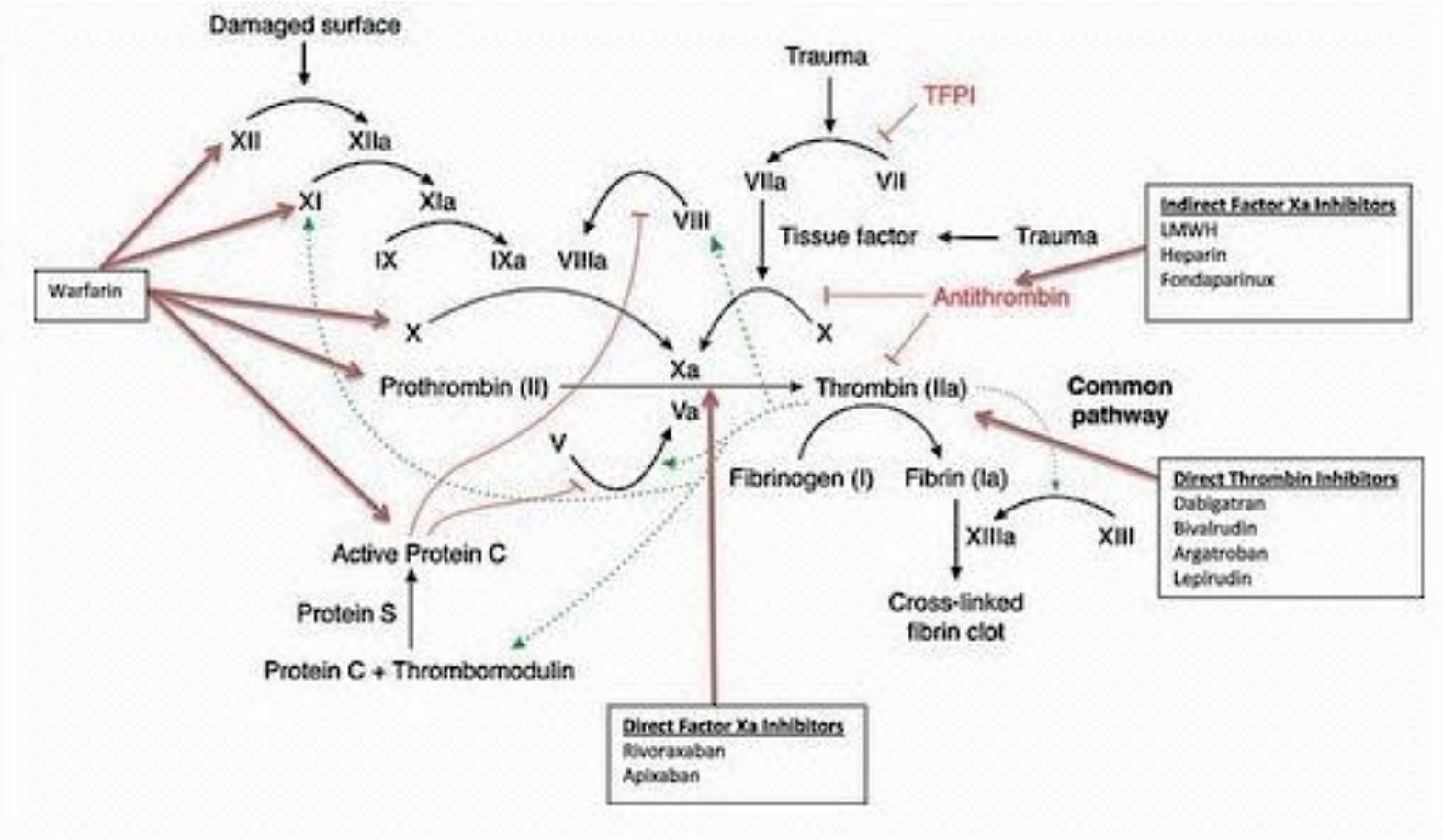


Patogenes

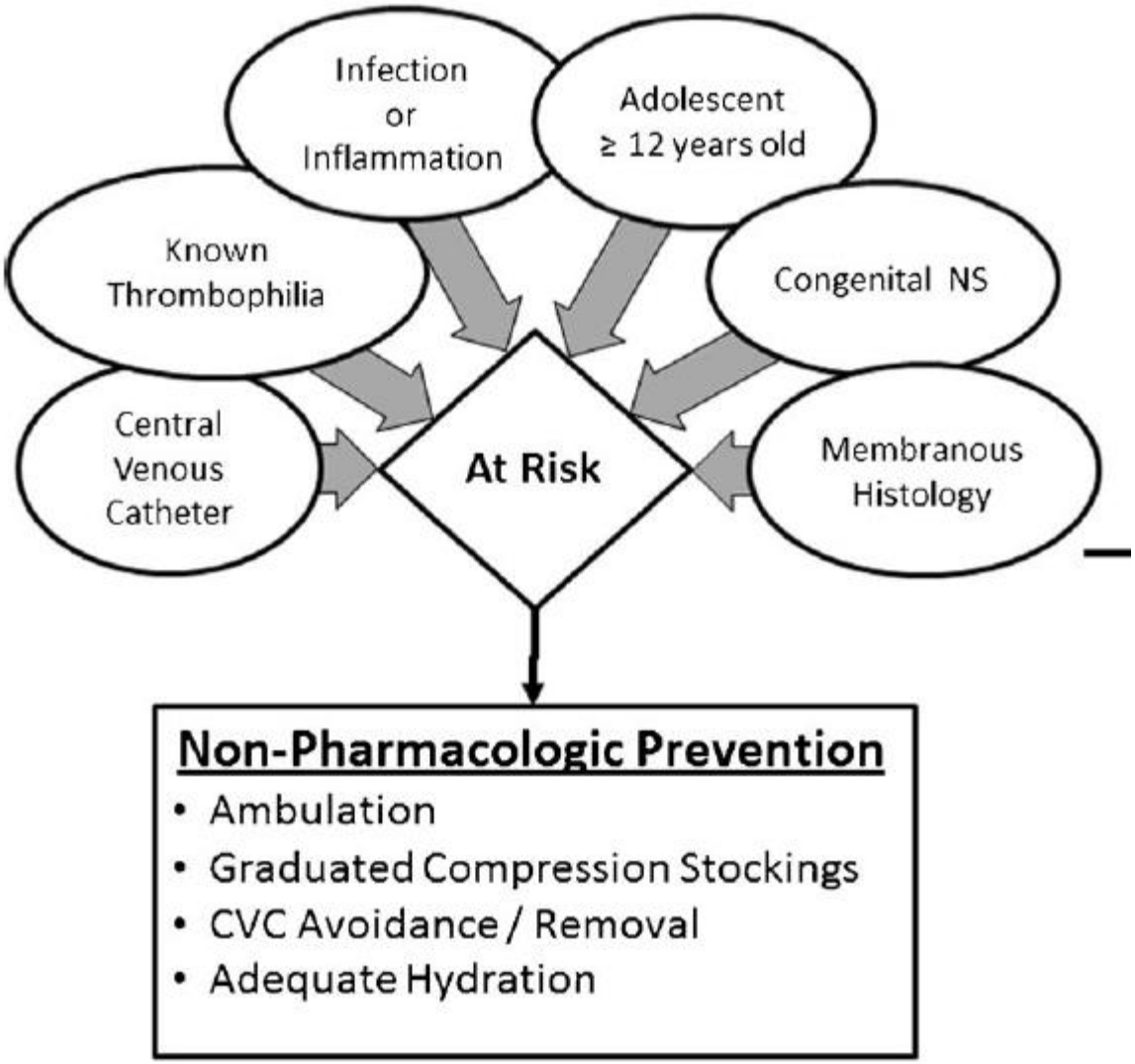
	Anti-Thrombotic			Pro-Thrombotic
Procoagulant	N or ↓factor XI (160)[8]	↑, N, or ↓ factor II (69)[8] ↑, N, or ↓ factor VII (50)[8] ↑, N, or ↓ factor IX (56)[8] ↑, N, or ↓ factor X (56)[8] ↓ or ↑ Plt Function[8,48]	N or ↓ factor XII (80)[8,49] ↑Plt Count[8,50,51] ↑vWF (variable)[8]	↑↑fibrinogen (340)[8] ↑↑factor V (330)[8] ↑↑factor VIII (330)[8]
Anticoagulant	↑protein C (62)[8,14,54,55]	↑, N, or ↓ protein S (69)[8,14,54]	↓ protein Z (62)[43,54]	↓ or ↓↓ AT (65)[8,14,54]
Profibrinolytic		↑, N, or ↓ α_2-AP (70)[8]	↓Plasminogen (92)[8] ↓, N, or ↓ tPA (72)[8,55]	
Antifibrinolytic	↓ α_1-AT (54)[8]	↓ or ↑ PAI (52)[8,42]	↑ Lp(a) (~500)[8]	↑↑ α_2-M (725)[8]
Other		*Thrombophilia #APL	↑RBC Aggregation[8] Clot Structure[8,62] Hyperlipidemia[8]	

Kerlin Clin J Am Soc Nephrol 2014

Antikoagulantia

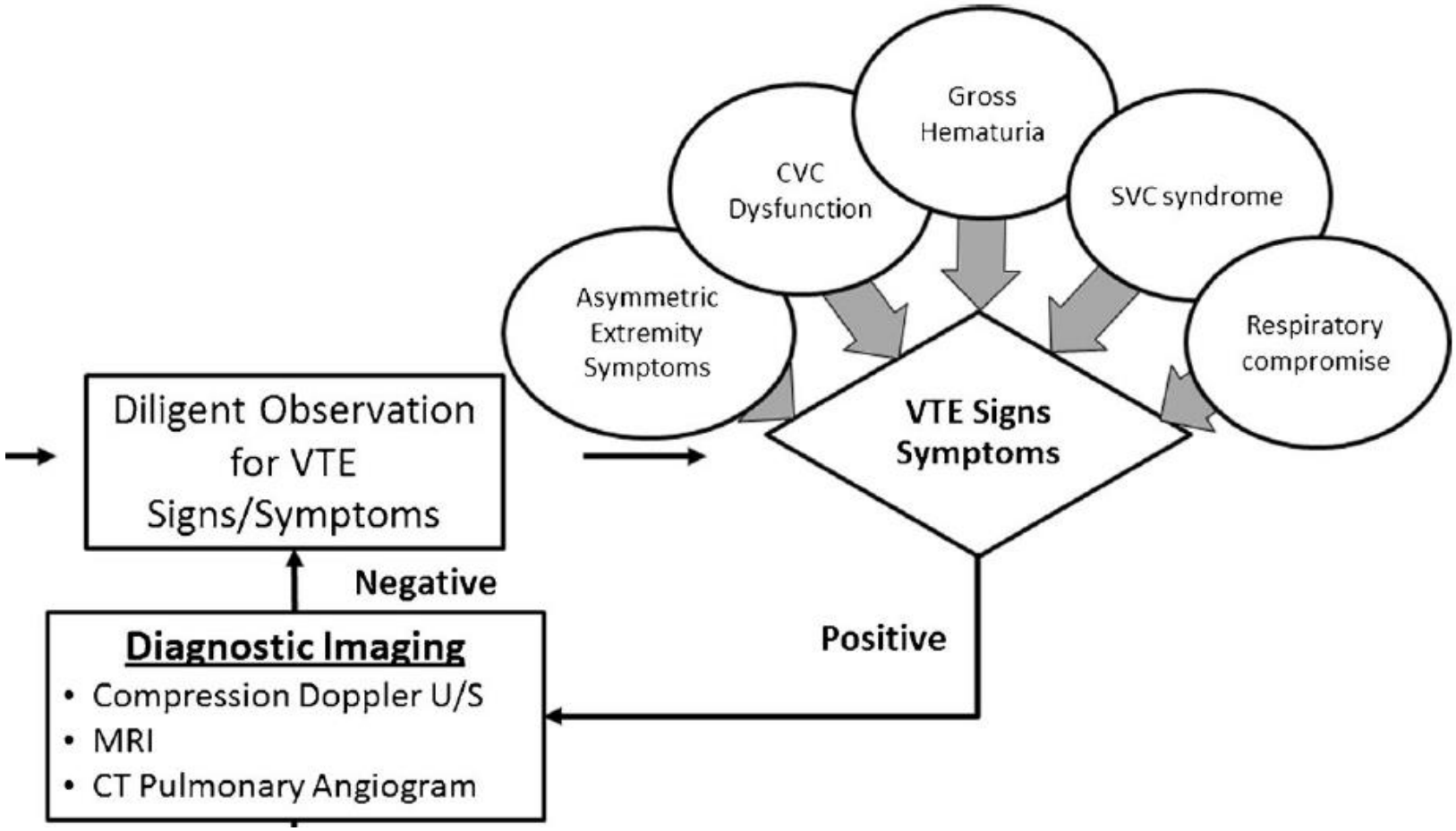


Riskfaktorer

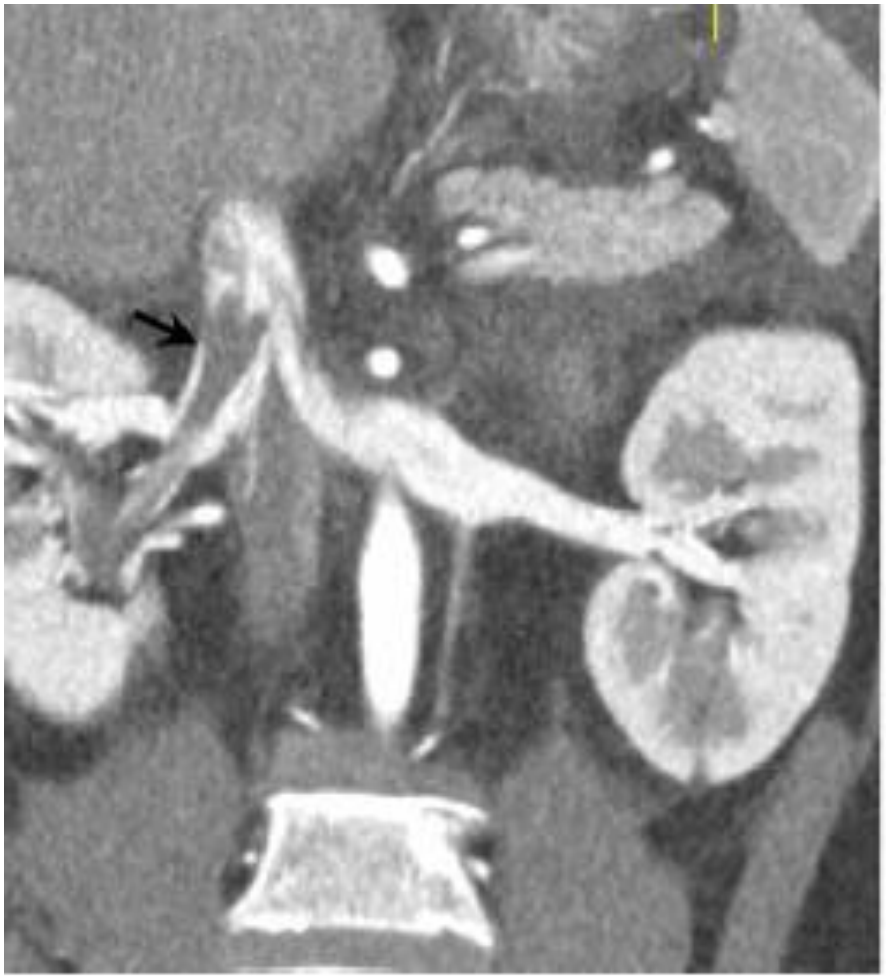


Kerlin Clin Pediatr Nephrol 2014

Klinik-utredning



Kerlin Clin Pediatr Nephrol 2014



Kerlin Clin Pediatr Nephrol 2014

Behandling

Laboratory Evaluation

- Baseline
  - Platelet count
  - PT
  - aPTT
  - Thrombin Time
  - Fibrinogen
  - D-Dimer
- Severe Cases
  - Antithrombin Activity
  - Protein C Activity
  - Protein S Activity

Consult Hematology

- Additional Recommendations
- Long-term Management

Acute Pharmacologic Therapy

Anticoagulant	Starting Dose	Dosing Interval	Route of Administration	Monitoring Assay	Therapeutic Range
Enoxaparin*	1 mg/kg	12 hours	Subcutaneous	Anti-Factor Xa Activity	0.5-1.0 units/mL
Standard Heparin	Loading: 75-100 units/kg Maintenance: 18-20 units/kg/hr	Continuous Infusion	Intravenous	Anti-Factor Xa Activity aPTT	0.3-0.5 units/mL 60-85 seconds

Chronic Pharmacologic Therapy

Anticoagulant	Starting Dose	Dosing Interval	Route of Administration	Monitoring Assay	Therapeutic Range
Warfarin	Loading: 0.2 mg/kg Maintenance: ~0.1 mg/kg	Daily	Oral	International Normalized Ratio (INR)	2 – 3

Kerlin Clin Pediatr Nephrol 2014

AAP 2009

- Uppmuntra fysisk aktivitet
- Undvik sängläge

Profylaktisk antikoagulation övervägs vid:

- tidigare trombembolism
- bakomliggande koagulationsstörning
- SRNS
- central venkateter

Franska riktlinjer 2016

- Allmänna råd
  - Korrigera hypovolemi

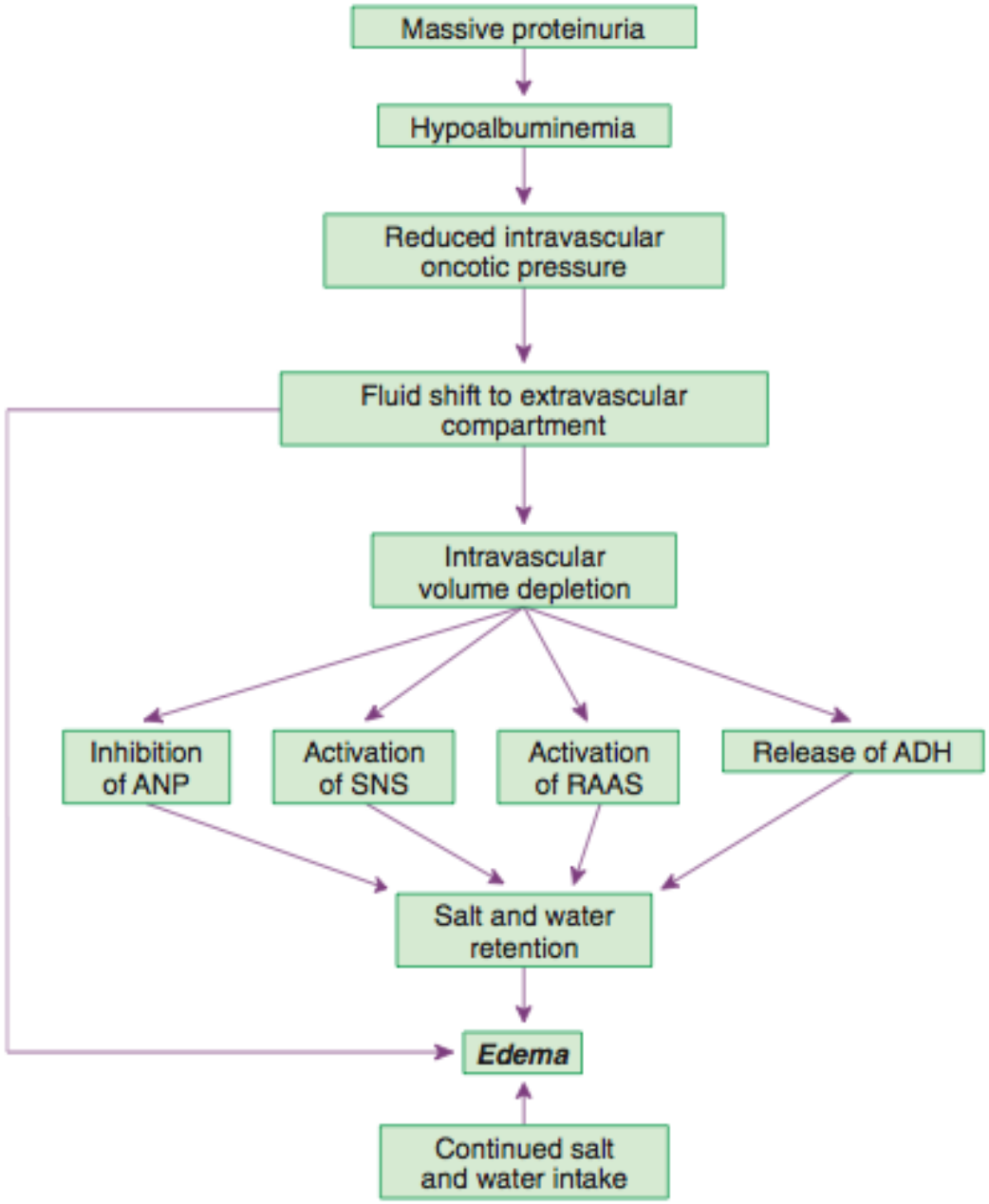
  Undvik:
  - sängläge
  - ven/artärpunktion
  - centrala katetrar
  - diuretika
  - Stödstrumpor till tonåringar

- Profylaktisk antikoagulation
  - Vid uttalad nefros med ödem

  En av följande riskfaktorer:
  - S-albumin <20 g/l
  - Fibrinogen >6g/l
  - Antitrombin <70%
  - D-dimer >1000 mg/ml

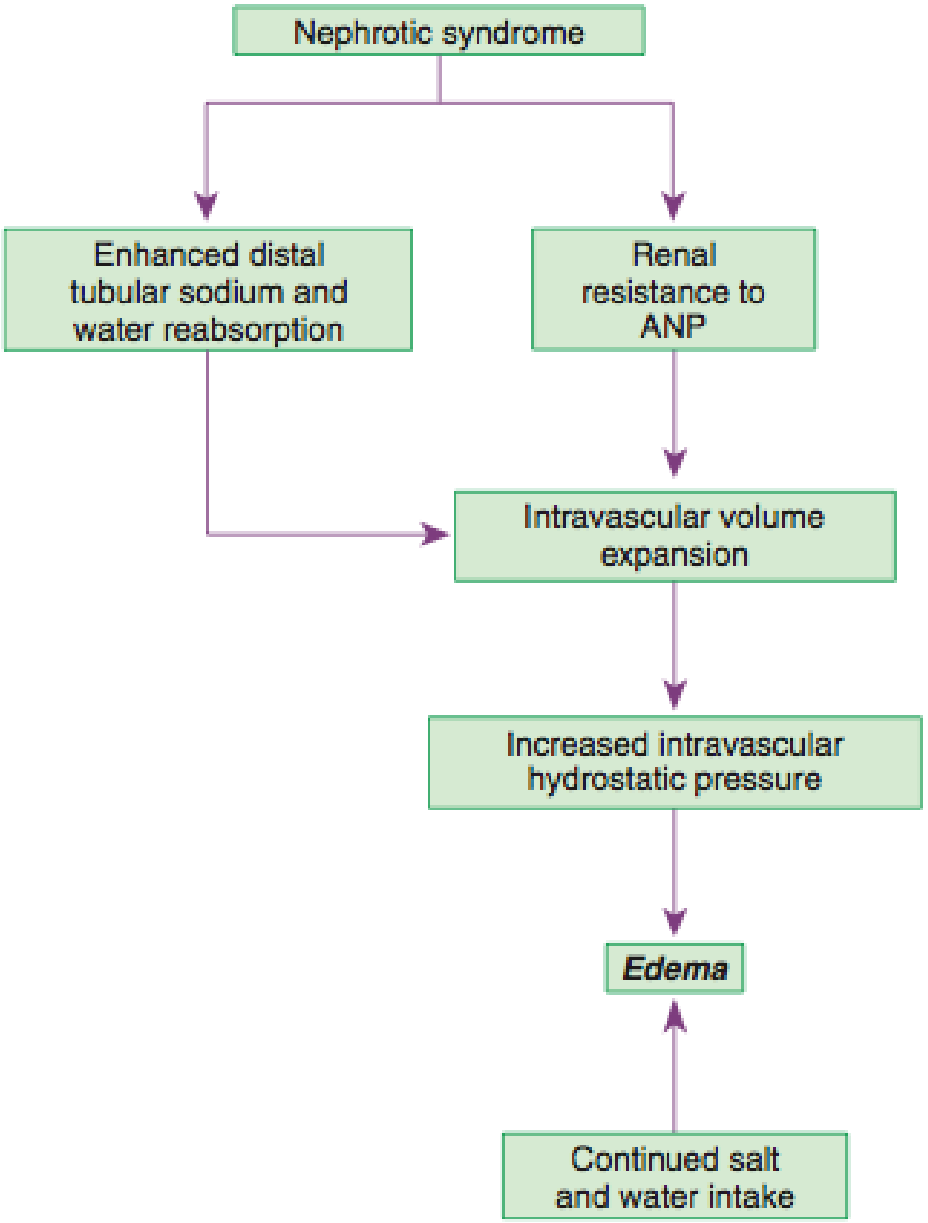
ÖDEMBEHANDLING

Patogenes
Ödem
underfill-teorin

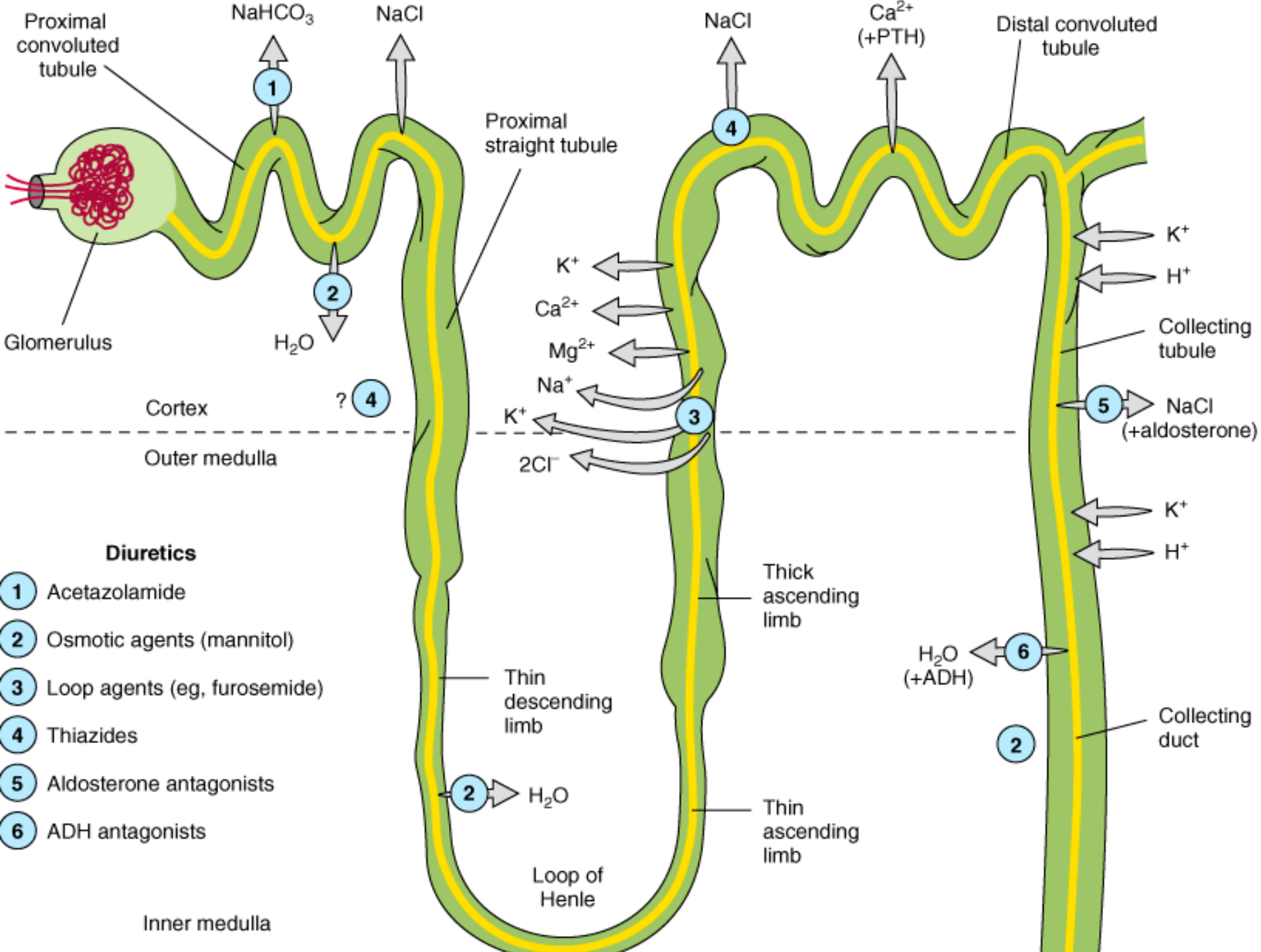


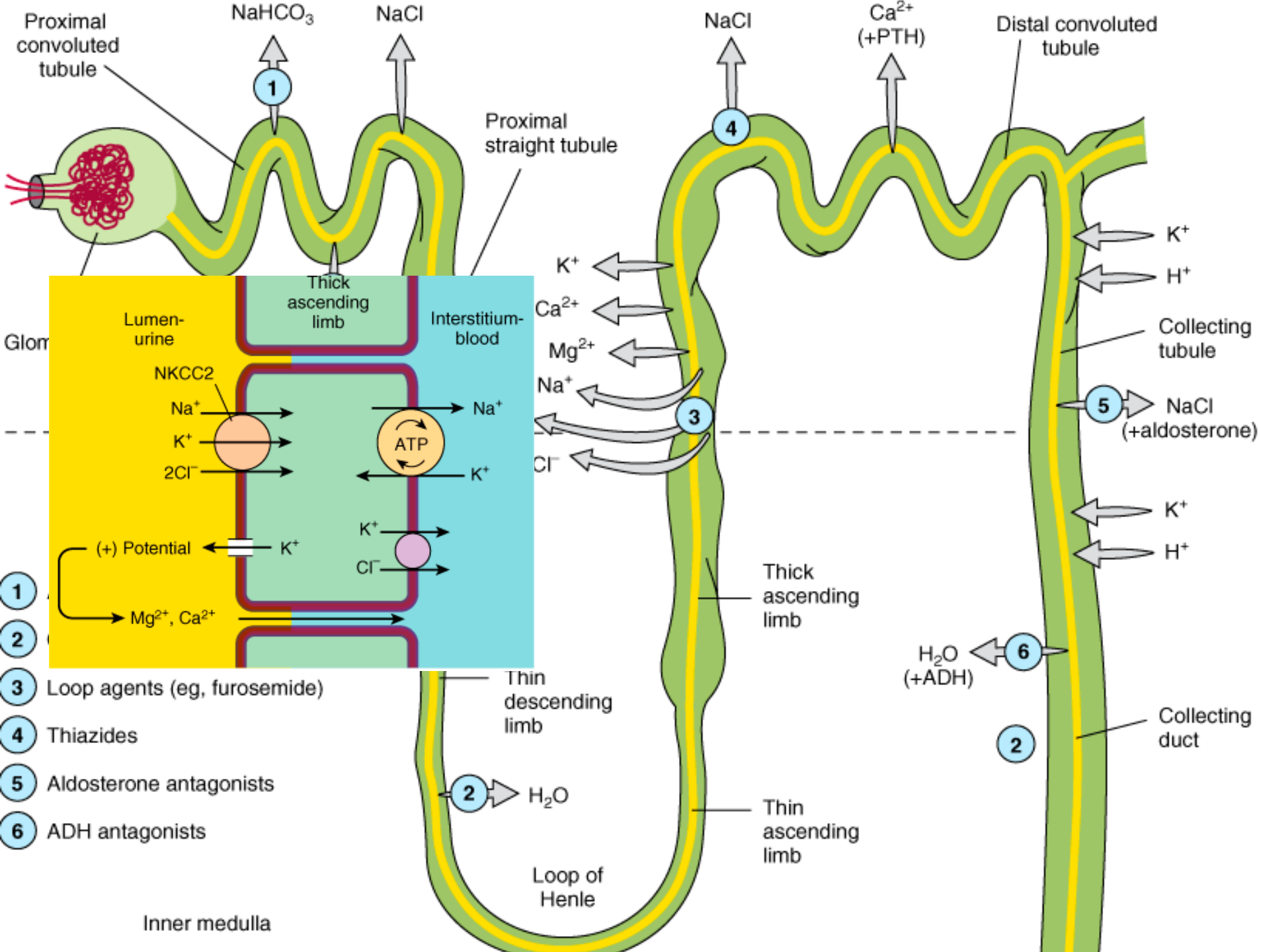
Gbadegesin 2008 podonet.org

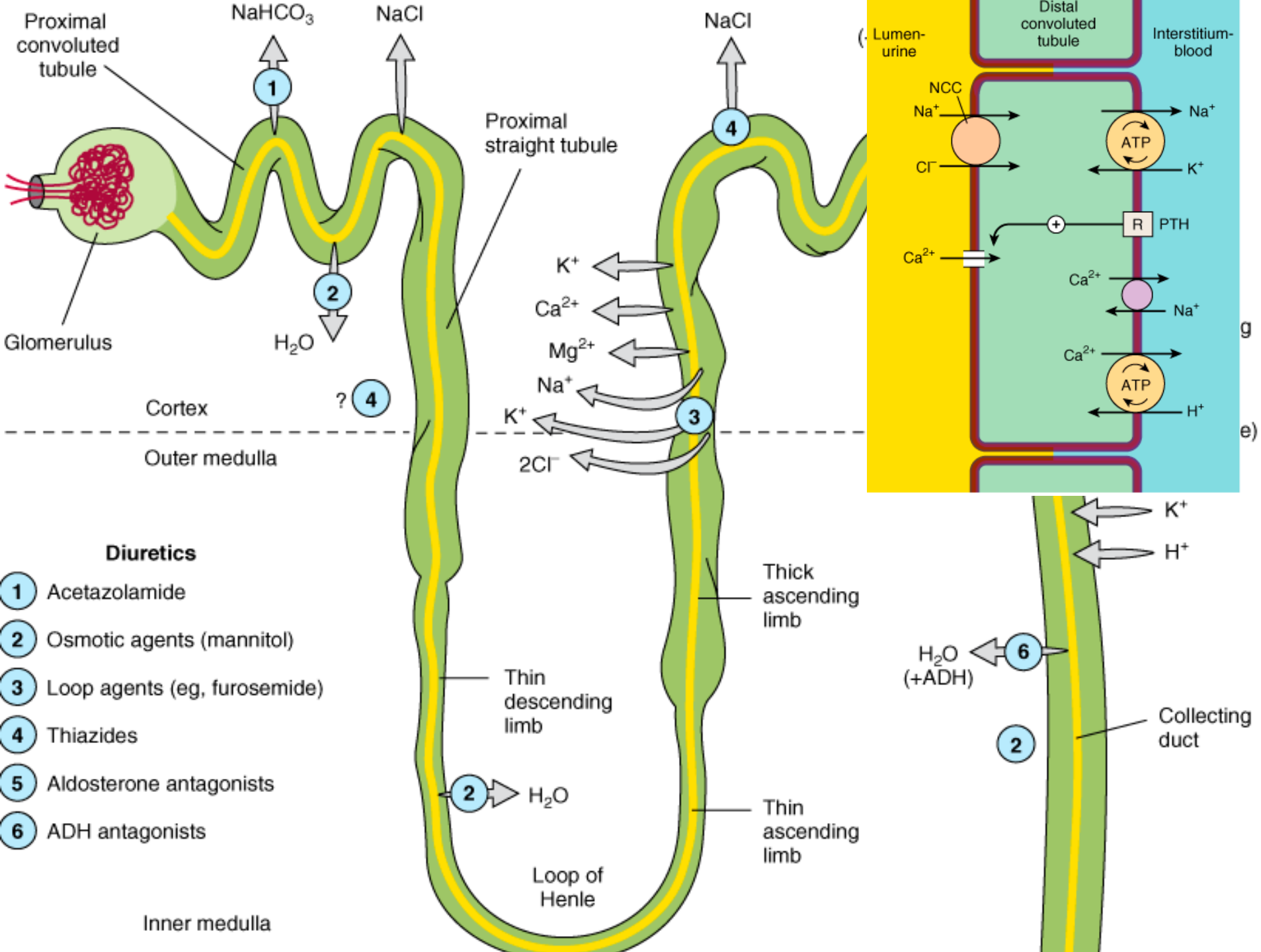
Patogenes
Ödem
overfill-teorin

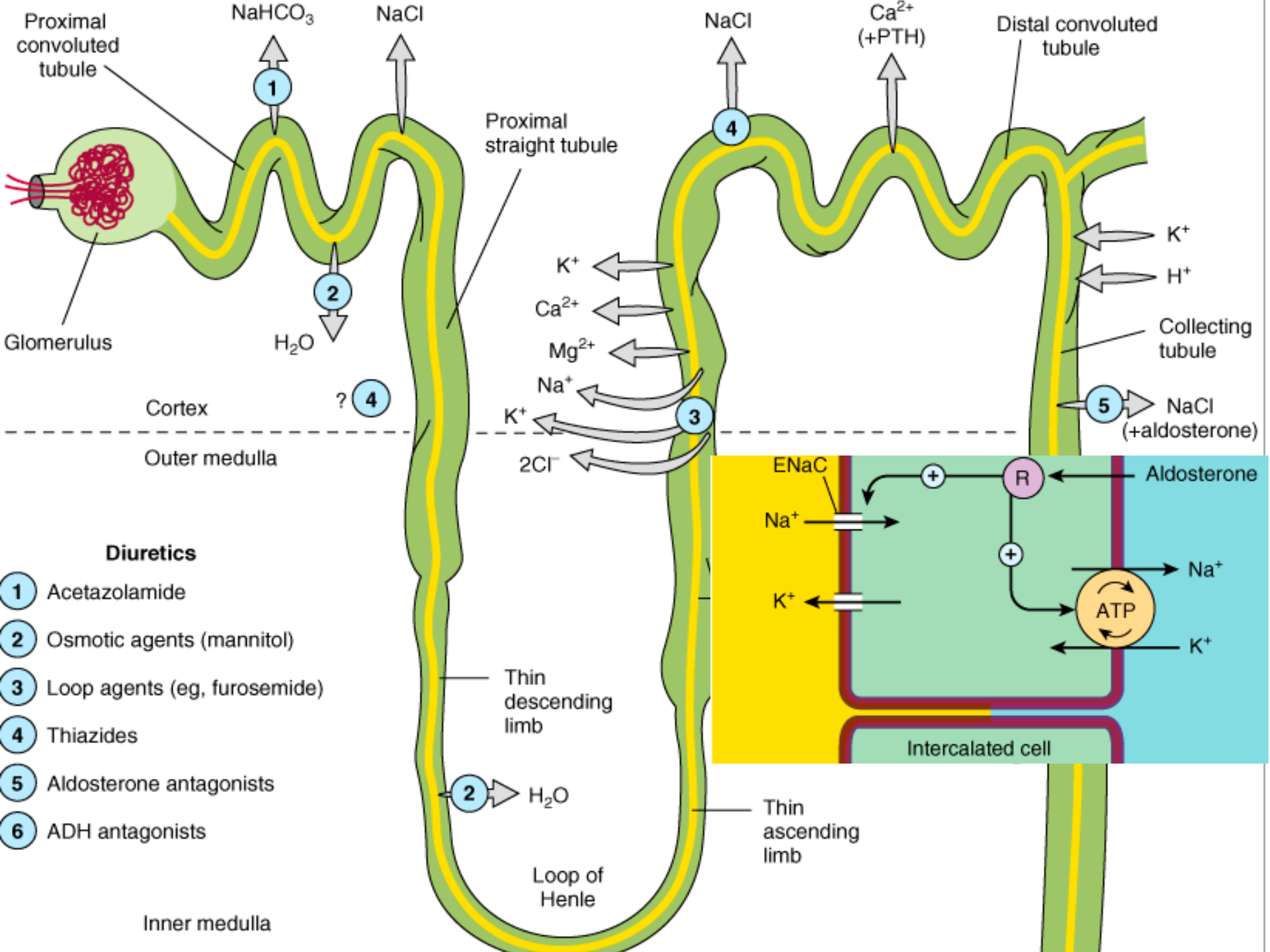


Gbadegesin 2008 podonet.org


Proximal convoluted tubule
$NaHCO_3$
NaCl
NaCl
Ca^{2+} (+PTH)
Distal convoluted tubule
Proximal straight tubule
Glomerulus
H_2O
Cortex
Outer medulla
Inner medulla
K^+
Ca^{2+}
Mg^{2+}
Na^+
K^+
$2Cl^-$
K^+
H^+
Collecting tubule
NaCl (+aldosterone)
K^+
H_2O (+ADH)
Collecting duct
Thick ascending limb
Thin descending limb
H_2O
Thin ascending limb
Loop of Henle
Diuretics
1 Acetazolamide
2 Osmotic agents (mannitol)
3 Loop agents (eg, furosemide)
4 Thiazides
5 Aldosterone antagonists
6 ADH antagonists

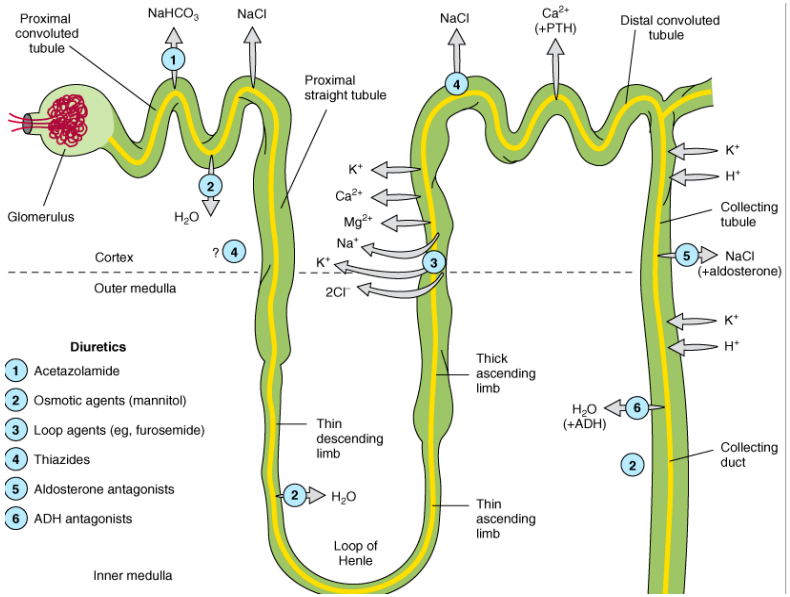

Proximal convoluted tubule
$NaHCO_3$
NaCl
NaCl
Ca^{2+} (+PTH)
Distal convoluted tubule
Proximal straight tubule
Glom
Lumen-urine
Thick ascending limb
Interstitium-blood
NKCC2
Na^+
K^+
$2Cl^-$
ATP
Na^+
K^+
(+) Potential
K^+
K^+
Cl^-
Mg^{2+}, Ca^{2+}
K^+
Ca^{2+}
Mg^{2+}
Na^+
Cl^-
K^+
H^+
Collecting tubule
NaCl (+aldosterone)
K^+
H^+
Thick ascending limb
H_2O (+ADH)
Collecting duct
Thin descending limb
H_2O
Thin ascending limb
Loop of Henle
Inner medulla
1
2
3 Loop agents (eg, furosemide)
4 Thiazides
5 Aldosterone antagonists
6 ADH antagonists


Proximal convoluted tubule
NaHCO3
NaCl
NaCl
Proximal straight tubule
Glomerulus
H2O
Cortex
Outer medulla
Inner medulla
K+
Ca2+
Mg2+
Na+
K+
2Cl−
Thick ascending limb
Thin descending limb
H2O
Thin ascending limb
Loop of Henle
Lumen-urine
Distal convoluted tubule
Interstitium-blood
NCC
Na+
Cl−
Na+
ATP
K+
R
PTH
Ca2+
Ca2+
Na+
Ca2+
ATP
H+
K+
H+
H2O (+ADH)
Collecting duct
Diuretics
1 Acetazolamide
2 Osmotic agents (mannitol)
3 Loop agents (eg, furosemide)
4 Thiazides
5 Aldosterone antagonists
6 ADH antagonists


Proximal convoluted tubule
$NaHCO_3$
NaCl
NaCl
Ca^{2+} (+PTH)
Distal convoluted tubule
Proximal straight tubule
Glomerulus
H_2O
K^+
Ca^{2+}
Mg^{2+}
Na^+
K^+
$2Cl^-$
K^+
H^+
Collecting tubule
NaCl (+aldosterone)
Cortex
Outer medulla
Thin descending limb
H_2O
Thin ascending limb
Loop of Henle
Inner medulla
ENaC
R
Aldosterone
Na^+
K^+
ATP
Na^+
K^+
Intercalated cell
Diuretics
1 Acetazolamide
2 Osmotic agents (mannitol)
3 Loop agents (eg, furosemide)
4 Thiazides
5 Aldosterone antagonists
6 ADH antagonists

Orsaker till dålig effekt av furosemid

- Nedsatt upptag från tarm på grund av svullnad
- Hypoalbuminemi
- Nedsatt GFR
- Ökad albuminbindning i tubuli
- Minskad Na i Henle´s slynga
- Ökad reabsorption av Na i distala tubuli



Ödembehandling

Diuretika

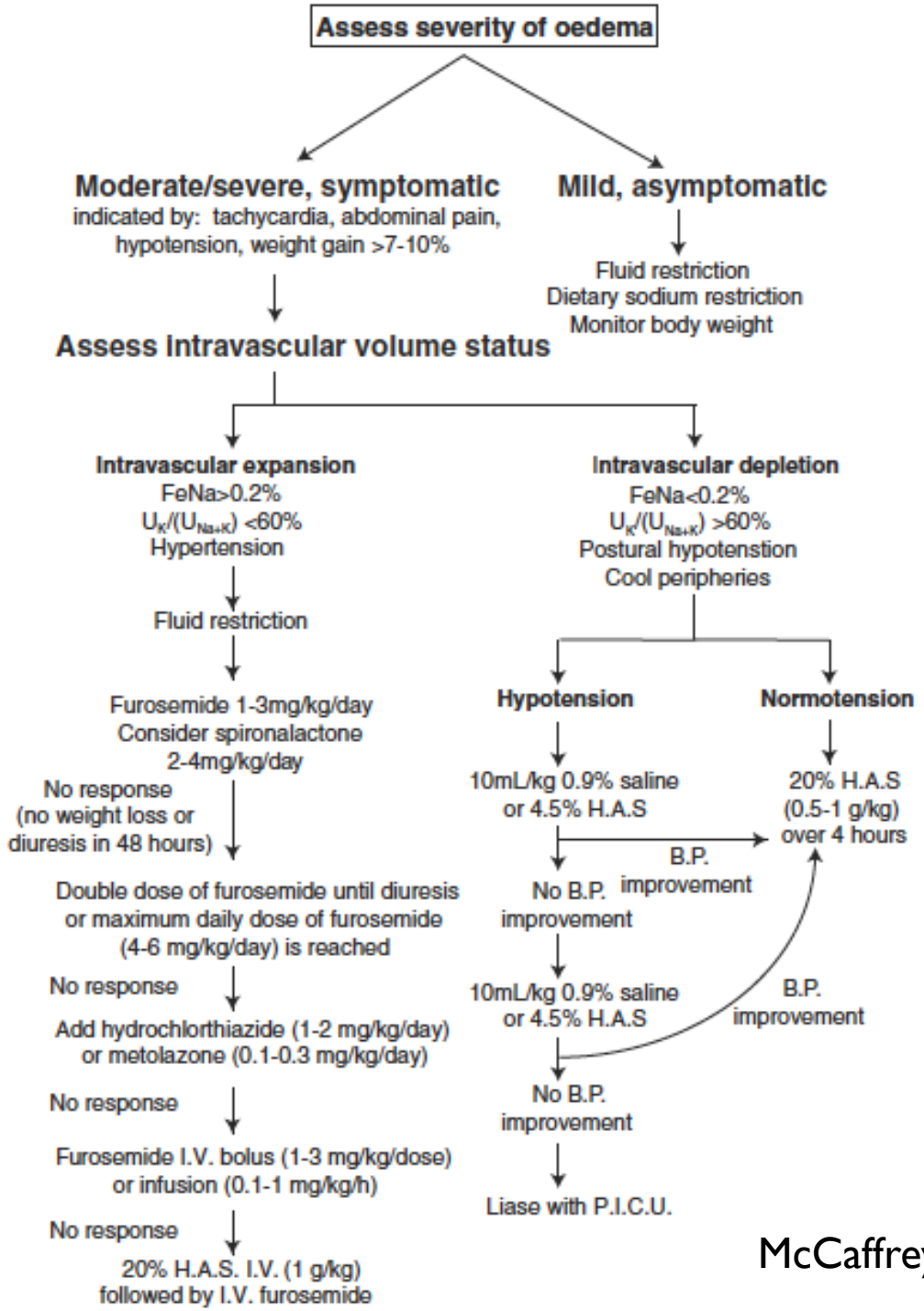
- Loop-diuretika
  - Furosemid
  - Etakrynsyra (Edecrina)
  - Bumetanid (Burinex)
- Thiazidliknande diuretika
  - Thiazider
  - Metolazon (Zaroxolyn)
- Kaliumsparande diuretika
  - Spironolakton
  - Amilorid

Behandling

- Minska saltintag
- per os furosemid
- intravenös furosemid
- Albumin+furosemid
- Kombination furosemid + annat diuretikum
- Ultrafiltration
- Head-out water immersion

Diuretikadoser

		dos	max
Furosemid	p.o	1-4 mg/kg x 2-3	8 mg/kg/dag
	i.v	0,5-2 mg/kg x 2-3	3 mg/kg/dos
	infusion	0,1-1 mg/kg/tim	
Hydroklortiazid		1-2 mg/kg x 1-2	
Metolazon		0,1-0,2 mg/kg x 1-2	
Spironolakton		2-3 mg/kg x 1	
Amilorid		0,2-0,5 mg/kg x 1	



McCaffrey Pediatr Nephrol 2016

AAP 2009

Edema Management

- counsel caregivers regarding potential complications of edema; and
- consider treatment with low-sodium diet, modest fluid restriction, diuretics, and albumin infusions.

Franska riktlinjer 2016

- Albumininfusion
  - Sällan indikation

  Ges vid
  - Symtomatisk hypovolemi
    - huvudvärk
    - buksmärta
    - s-Na <120
    - högt hematokrit
  - Ödem eller utgjutningar som påverkar vitala funktioner
- Diuretika
  - Används med försiktighet
  - Ges vid ödem eller utgjutningar som har klinisk återverkan