

NEFROS

1 DEFINITION, BAKGRUND

Nefros, eller nefrotiskt syndrom, definieras av triaden massiv proteinuri, hypoalbuminemi och ödem.

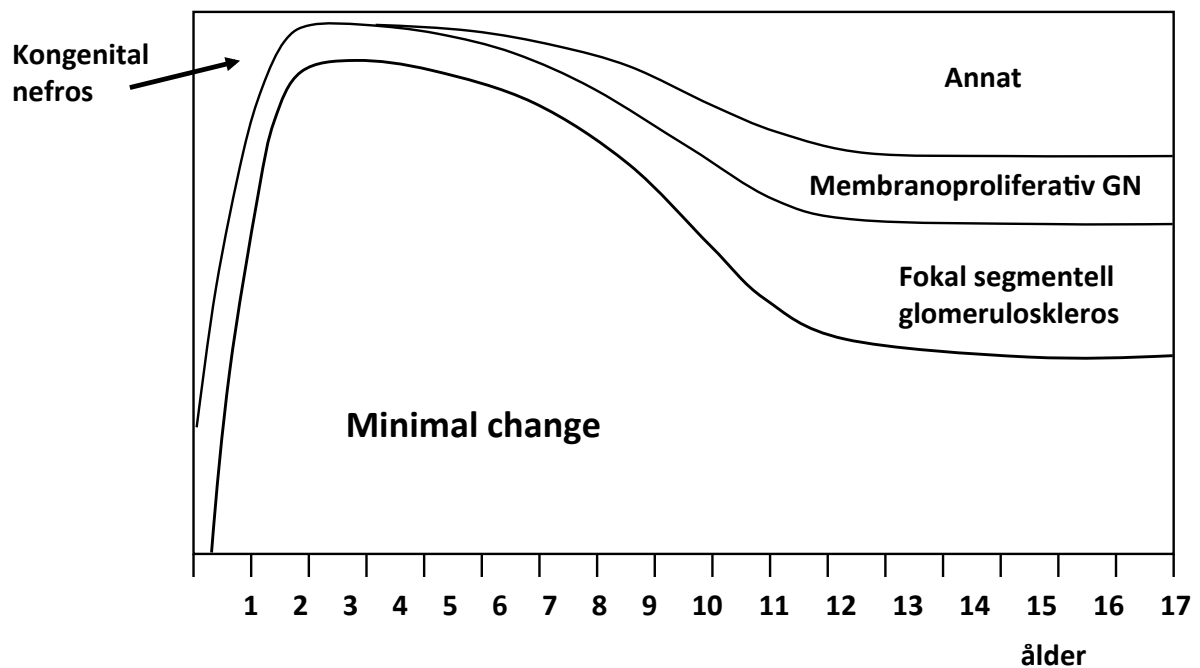
Ödemen och hypoalbuminemin är kopplade till varandra men det är inte så enkelt att det förra bara beror på att hypoalbuminemin minskar det kolloid-osmotiska trycket och därmed får vätska att läcka ut ur cirkulationen, för tubulära mekanismer är också involverade och ibland kan nefrotiska patienter trots ödemen ha en central *hypervolemi* i stället för den mer logiska hypovolemin. Den kliniska betydelsen av detta är att hos enstaka nefrospatienter kan albumininfusion utlösa lungödem.

Nefros leder inte bara till hypoalbuminemi. Direkta och indirekta konsekvenser av proteinläckaget är till exempel hyperlipidemi, koagulationsrubbningar och infektionskänslighet, särskilt mot pneumokocker och andra kapsel-försedda bakterier.

2 MINIMAL CHANGE-NEFROS

I barnåren är *minimal change* (minimal change nephrotic syndrome = MCNS) den klart vanligaste bakomliggande rubbningen. Den innebär att man vid njurbiopsi endast ser diskreta förändringar, synliga på elektronmikroskopin, i form av förtjockade/sammanflytande podocyttuskott. Orsaken till MCNS är oklar men sannolikt autoimmun och i regel inte ärftlig. Typiskt för MCNS är att eventuell samtidig hematuri är övergående och inte makroskopisk, att GFR knappast är påverkat, att komplementkonsumtion saknas och att ANA-provet är negativt. Andra nefrosorsaker än MCNS ligger bakom en minoritet av fallen, framför allt bland barn som vid insjuknandet är yngre än 2 eller äldre än 10-12 år gamla. En översikt över dessa tillstånd ges i slutet av kapitlet. Fördelningen av nefrosorsaker i olika åldrar visas i bild 1.

Bild 1. Nefrosorsaker i olika åldrar



3 KLINISK PRESENTATION

Den typiska kliniska presentationen hos ett barn med nefros som söker för första gången är att föräldrarna har noterat svullnad runt ögonen. Även andra ödem (genitalt, underbenen) och/eller bukfullnad på grund av ascites kan ha noterats och det hela har oftast utlösts av någon vanlig virus. Ibland hör även oliguri eller luftvägssymtom (hosta, andfåddhet) till bilden, men barnet är oftast inte påtagligt allmänpåverkat.

Det är inte ovanligt att barnet är atopiker och att föräldrarna – eller sjukvårdspersonalen! – därför utgår från att ögonsvullnaden beror på pollen- eller pälsdjursallergi. Observera dock att vid nefros rinner det inte om ögonen, och de är varken rodnade/irriterade eller smetiga!

4 INITIAL HANDLÄGGNING

Vid misstanke om nefros är första steget en vanlig urinsticka – vid nefros är det ju garanterat massiv proteinuri. Vid kroppsundersökningen bör man inte glömma blodtrycket. Diagnosen bekräftas sedan med serumalbumin, och vid samma provtagning är det lämpligt att komplettera med kreatinin, Hb och elektrolyter. Till den initiala diagnostiken hör också proteinuriutredning med prover som komplementscreening och ANA, men i normalfallet inte njurbiopsi. Ultraljudsundersökning görs ofta men ger oftast ingen väsentlig information, förutsatt att kreatininet är normalt.

Tabell 1. Varningssignaler vid nefrosdebuten

Fynd	Misstanke	Åtgärd
Takykardi, buksmärtor, sen kapillär återfyllnad, hypotension	Hypovolemi, prechock	Ge albumin eller plasma, överväg intensivvård
Krepitationer, takypné	Lungödem?	Akut lungrtg
Buksmärtor, feber	Peritonit?	Antibiotika
Ålder <2 eller >10 år	Annan bakgrund än MCNS?	Njurbiopsi
Kreatininstegring, makroskopisk hematuri		

I frånvaro av akuta varningssignaler (se tabell 1) kan man redan nu starta med behandling mot förmodad MCNS, det vill säga högdossteroider. Standardbehandlingsschemat innebär att man startar med prednisolon peroralt i dosen 2 mg/kg (max 60 mg) dagligen, uppdelat i 2 doser och kombinerat med magslemhinneskydd i form av omeprazol.

Barnet startar behandlingen ineliggande och följande parametrar följs dagligen: kroppsvikt, urinmängd, s-albumin och urinsticka (alternativt u-albumin/kreatinin). Är barnet cirkulatoriskt stabilt kan det i regel redan inom några dygn gå på nattpermissioner i väntan på att behandlingen skall ha effekt. Inom några dagar har resultatet på de mer specialiserade proverna också kommit. Visar det sig då att det föreligger komplementkonsumtion eller att ANA är positivt så behöver en njurbiopsi planeras in, eftersom det är stor risk att bakgrunden är en annan än MCNS. Sedvanliga biverkningar av kortison i högdos är att förvänta.

Tecken på att sjukdomen håller på att svara på behandlingen är att s-albuminet stiger, proteinurin minskar, urinproduktionen ökar och ödemerna börjar kissas bort. Det här märks i regel inom 1-3 veckor. Har ingen behandlingseffekt noterats inom 4 veckor bör man intensifiera behandlingen med intravenöst metylprednisolon (Solu-medrol®) 15 mg/kg, maxdos 1 g, 3 dagar i rad. Om nefrosen fortfarande inte svarar på behandlingen behövs en snar njurbiopsi.

Minimal change-nefros (MCNS)

Nefros definieras som kombinationen massiv proteinuri + hypoalbuminemi + ödem. Vanligaste formen hos barn är MCNS.

Tänk på att kontrollera urinstickan hos barn som har svullna ögon som inte kliar, rinner eller är rodnade.

Om allting stämmer med MCNS behöver man inte njurbiopsiera innan man sätter igång behandling med högdossteroider.

Det är inte serumalbuminvärdet som avgör om man skall ge barnet albumininfusion eller inte.

5 ÖDEMANTERING, TROMBOSPROFYLAX

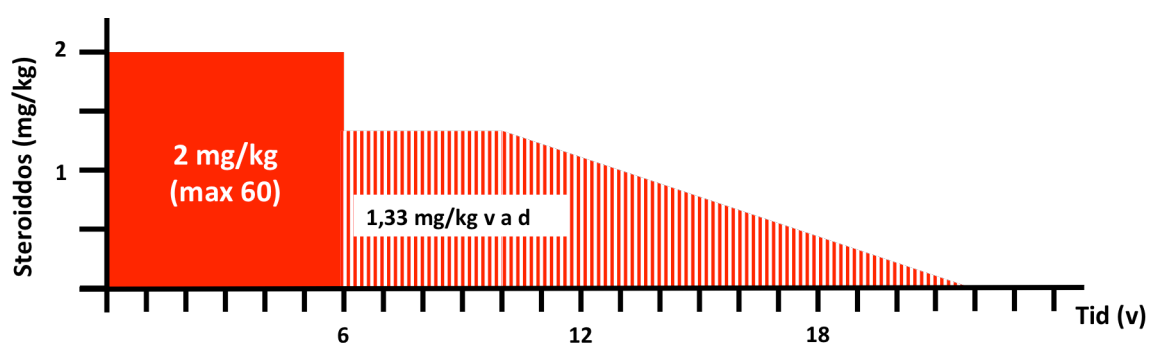
Observera att serumalbuminvärdet kan vara mycket lågt, ibland ensiffrigt. Detta är i sig inget skäl att ge barnet albumininfusion, eftersom albuminet bara kommer att försvinna i urinen. Om barnet har central hypervolemi kan infusionen dessutom utlösa lungödem. Men om barnet är i prechock/chock måste man förstås fylla på volym, i form av albumin eller plasma. Och om barnet har mycket besvärande ödem – t ex svullna genitalia som förhindrar miktion – kan albumininfusion vara ett sätt att mobilisera dessa. Då måste man dock först bilda sig en uppfattning om cirkulerande blodvolym (puls, kapillär återfyllnad). Om albumininfusion ges är 2,5-5 mL/kg av styrkan 200 g/L (20%) lämplig dos, att ges under 2-4 timmar. Om det här ges i ödemmobiliserande syfte är det ofta lämpligt att kombinera med diuretika i form av iv furosemid 1 mg/kg efter halva och hela infusionen.

Pågående nefros innebär en ökad risk för trombos, en risk som ökar ytterligare vid hypovolemi eller immobilisering. En minoritet av barnen ges därför trombosprofylax med lågmolekylärt heparin.

6 UPPFÖLJNING

Enligt standardprotokollet ges steroiderna i högdos enligt ovan under 4-6 veckor. Därefter sänks dosen med 1/3 och denna dos ges varannan dag (steroidfritt övriga dagar). Efter ytterligare fyra veckor sker gradvis dosreduktion under tre månader så att barnet är steroidfritt inom ett par månader (se bild 2).

Bild 2. Steroidbehandling av första nefrosskovet vid förmodad MCNS

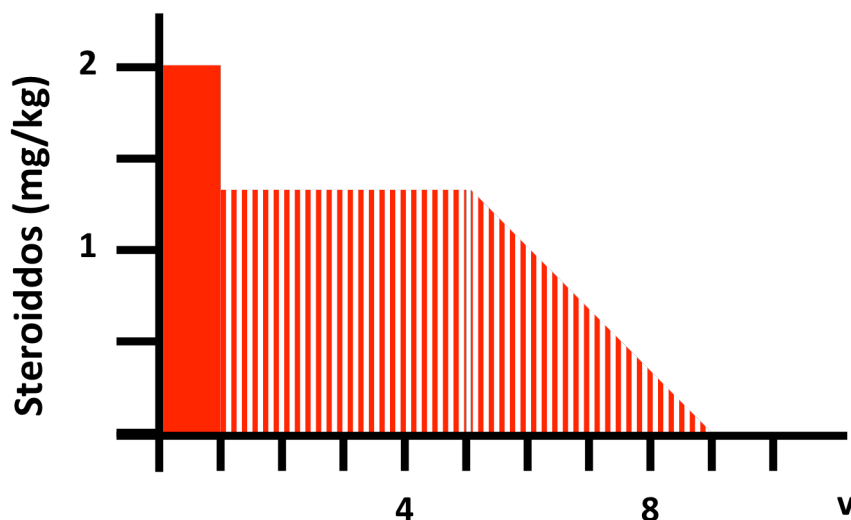


Om barnet har svarat på primärbehandlingen och inga tecken på att diagnosen är någon annan än MCNS har uppkommit så är prognosen på lång sikt god men det är viktigt att familjen vet att risken för nya skov är stor (>50 %).

Familjen bör därför förse med urinstickor och instrueras att titta efter proteinuri regelbundet, förslagsvis varje vecka (morgonurin) under ett år. Efter som nya skov gärna kommer i samband med infektioner bör urinkontrollerna göras varje dag när barnet är förkyllt. Om urinstickan visar 3-4 + på protein skall urinen kontrolleras varje morgon. Kvarstår proteinurin två dagar till är sannolikheten stor att det rör sig om en nytt skov och då skall en ny steroidbehandling sättas igång. På det här viset kan behandlingen oftast komma igång redan innan barnet har hunnit få besvärande ödem eller andra symtom. Barnet behöver inte läggas in och i regel räcker det med dagliga urinstickor i hemmet för att kontrollera behandlingseffekten.

Behandlingen av recidiv innebär att samma steroiddos ges som vid första skovet (och vid behov skydd för magslemhinnan), men dosen kan sänkas och bytas till varannandagsbehandling redan när vi med tre urinproteinfria dagar fått kvitto på att njurarna svarat på behandlingen. Efter ytterligare fyra veckor kan sedan en fyra veckors uttrappning ske (se bild 3).

Bild 3. Standardbehandling av nefrosrecidiv



7 UPPFÖLJNING FÖR BARN MED RECIDIVERANDE NEFROS

Förutsatt att de nya skoven inte kommer tätare än 1-2 gånger per år är det knappast aktuellt med annan behandling än steroidkurer enligt ovan. Dock bör man redan vid första recidivet dessutom vaccinera barnet mot pneumokocker och varicella om detta inte redan är gjort.

Om recidiven kommer tätt blir man tvungen att hitta strategier för att förebygga nya skov och minska antalet steroidkurer. Ett första steg kan då vara att efter senaste skovet inte helt trappa ut prednisolonet utan landa på en låg varannandagsdos – kanske 5 mg – som sedan bibehålls tills nästa infektionssäsong är överstånden. En vanlig strategi under varannandagsbehandlingen är att tillfälligt ge kortisonet varje dag under pågående viroser. Om sjukdomen recidiverar under pågående varannandagsbehandling eller återkommer direkt efteråt behövs recidivprofylax med något av nedanstående alternativ:

- Cyklofosamid peroralt under 8-12 veckor. Dosen avpassas så att risken för framtida infertilitet minimeras, blodbilden följs tätt och varannandagssteroider ges under hela kuren. Det här gör i kanske hälften av fallen att skoven därefter upphör eller i alla fall kommer mycket glesare.
- Kalcineurinhämmande behandling – alltså cyklosporin A eller takrolimus – ges medan steroiderna avvecklas. Läkemedelskoncentrationen måste följas, liksom kreatinin (båda läkemedlen är nefrotoxiska!). Det här gör ofta att patienten blir fri från nya skov men å andra sidan brukar det vara mycket svårt att bli av med kalcineurinhämmande; behandlingen behövs i regel flera år.
- Mofetil mykofenolat kan användas, fast med sämre evidensbas. Läkemedlet är inte nefrotoxiskt men benmärgshämmande och liksom cyklosporin/takrolimus ofta svårt att trappa ut utan att skoven återkommer.
- Rituximab är en immunmodulerande monoklonal antikropp som under ett par månader till ett halvår kraftigt reducerar antalet B-lymfocyter. Resultaten är lovande vid recidiverande eller steroidberoende nefros men läkemedlet är potent och mer forskning krävs innan det kan användas rutinmässigt.

Traditionellt har standardstrategin varit att njurbiopsa innan man går vidare med någon av ovanstående behandlingsalternativ. Detta kan dock ifrågasättas, eftersom det – förutsatt att nefrosskoven regelmässigt har svarat på steroidbehandling – knappast kommer att ge någon hjälp i handläggningen. Blir nefrosen steroidresistent eller om varningssignaler som sänkt GFR tillstötter är dock biopsi viktigt.

8 OVANLIGARE NEFROSTYPER

Fokal segmentell glomeruloskleros (FSGS) är en histologisk bild man ibland hittar när man njurbiopsar ett barn på grund av svårbehandlad eller frekvent recidiverande nefros. Bakom FSGS döljer sig flera olika tillstånd, ärftliga eller förvärvade, som har det gemensamt att långtidsprognosen är klart sämre än för MCNS. Många av dessa barn kan förväntas gå i njursvikt och förutom nefroprotektion med RAAS-blockad är det inte mycket man kan göra för att fördröja

progressionen. Det är ofta relevant att gå vidare med genetisk diagnostik eftersom det ger väsentlig prognostisk information; framför allt kan fyndet av en känd mutation ofta ge information om ifall immunosuppressiv behandling över huvud taget är en framkomlig väg eller bör undvikas.

Diffus mesangiell skleros (DMS) är en annan histologisk bild som kan resultera i proteinuri med eller utan nefros. Tillståndet svarar i regel inte på immunosuppressiv behandling och ingår gärna i hereditära tillstånd. Genetisk diagnostik bör vara nästa steg även vid fynd av DMS.

Membranoproliferativ glomerulonefrit (MPGN), också känt under namnet mesangiokapillär glomerulonefrit, är ett sällsynt tillstånd som gärna debuterar med nefros. Misstanken stärks av att det föreligger komplementkonsumtion i frånvaro av ANA eller streptokockantikroppar; diagnosen ställs med biopsi. MPGN delas i sin tur upp i tre subtyper varav typ II, också kallad dense deposit disease, har sämst prognos och i regel leder till terminal njursvikt. Den specifika antikroppen nephritic factor kan ofta detekteras vid detta tillstånd.

De flesta nefritter kan också ge nefros, eller en kombinerad "nefritnefros". Till dessa tillstånd hör till exempel akut poststreptokockglomerulonefrit, SLE-nefrit och IgA-nefropati.

9 KONGENITAL NEFROS

Nefrossjukdom som debuterar under första levnadsåret eller redan neonatalt har dålig prognos och svarar endast i undantagsfall på behandling. Av de tidigast debuterande formerna är den så kallade *finska nefrosen* vanligast. Bakgrunden är en recessivt ärftlig frånvaro av fungerande nefrin, ett av de proteiner som behövs i mellanrummen mellan podocyternas fotutskott, och tillståndet är som namnet antyder vanligast bland finnar och finskättlingar. Dessa barn har en svår spädbarnstid framför sig, med ett kroniskt behov av massiva albumininfusioner och kompensation för förlorade immunoglobuliner och andra plasmaproteiner. Ofta behöver ena eller båda njurarna tas bort redan innan proteinurin har givit njurvikt. Slutmålet är förstås njurtransplantation.

Andra former av tidigt debuterande nefros, som gärna histologiskt faller under kategorierna FSGS eller DMS, debuterar inte nödvändigtvis lika tidigt som den finska nefrosen men leder också de i regel så småningom till terminal njursvikt.