

UNIVERSITATEA DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE
„CAROL DAVILA”, BUCUREȘTI
ȘCOALA DOCTORALĂ
DOMENIUL MEDICINĂ

*Micofenolat mofetil- abordare terapeutică
în sindromul nefrotic idiopatic*

REZUMATUL TEZEI DE DOCTORAT

Conducător de doctorat:

PROF. UNIV. DR. MIHAELA BĂLGRĂDEAN

Student-doctorand:

CROITORU ANCA

2022

CUPRINS

Lista lucrărilor științifice publicate

Listă abrevieri

Introducere

I. PARTEA GENERALĂ.....	1
1. Sindromul nefrotic la vârstă pediatrică.....	2
1.1. Definiția sindromului nefrotic.....	2
1.2. Clasificarea sindromului nefrotic.....	2
1.3. Epidemiologia sindromului nefrotic.....	4
2. Tratamentul sindromul nefrotic.....	6
2.1. Corticoterapia și efectele pe termen lung.....	6
2.2. Micofenolat Mofetil (Cellcept).....	11
2.3. Inhibitori de calcineurină.....	16
2.3.1. Ciclosporina.....	16
2.3.2. Tacrolimus.....	18
2.3.3. Efectele adverse ale inhibitorilor de calcineurină.....	19
2.4. Agenți alchilanți.....	20
2.5. Levamisol.....	21
2.6. Anticorpi monoclonali: Rituximab.....	23
3. Recomandări KDIGO 2021 în tratamentul	
sindromului nefrotic la copil.....	26
4. Perspective terapeutice non-imunologice.....	29
 II. PARTEA SPECIALĂ- CONTRIBUȚIA PERSONALĂ.....	 32
5. Ipoteza de lucru și obiectivele generale.....	33
6. Metodologia generală a cercetării.....	35
7. Analiza particularităților pacienților cu sindrom nefrotic.....	36
7.1. Introducere.....	36

7.2. Rezultate.....	37
7.2.1. Caracteristici generale.....	37
7.2.2 .Grupa de vârstă 1-3 ani.....	43
7.2.3. Grupa de vârstă 4-6 ani.....	51
7.2.4. Grupa de vârstă 7-9 ani.....	58
7.2.5. Grupa de vârstă 10-12 ani și peste 12 ani.....	63
7.3. Discuții.....	65
7.4. Limitele studiului.....	69
8. Micofenolat Mofetil- abordare terapeutică comparativ	
cu alte imunosupresoare.....	71
8.1. Introducere.....	71
8.2. Rezultate.....	71
8.2.1. Generalități.....	71
8.2.2. Micofenolat Mofetil monoterapie- aspecte comparative	
cu Ciclofosfamida și Ciclosporina.....	74
8.2.3. Micofenolat Mofetil administrat înainte	
sau după un alt imunosupresor de linia 2.....	88
8.2.3.1. Micofenolat Mofetil și Ciclofosfamida.....	88
8.2.3.2. Ciclofosfamida și Ciclosporina.....	96
8.2.3.3. Micofenolat Mofetil, Ciclofosfamida și Ciclosporina.....	101
8.2.3.4. Micofenolat Mofetil, Ciclosporina și Levamisol.....	104
8.2.3.5. Micofenolat Mofetil, Ciclofosfamida și Rituximab.....	105
8.3. Discuții.....	106
8.4. Limitele studiului.....	110
9. Contribuții personale.....	111
10. Concluzii.....	113

Bibliografie.....	116
Anexe.....	137

Listă abrevieri

CP	Ciclofosamidă
CsA	Ciclosporină
GSFS	glomeruloscleroză focală și segmentară
KDIGO	<i>eng</i> Kidney Disease Improving Global Outcomes
LGM	leziuni glomerulare minime
MMF	Micofenolat mofetil
SNCS	sindrom nefrotic corticosensibil
SNCD	sindrom nefrotic corticodependent
SNCR	sindrom nefrotic corticorezistent
RTX	Rituximab

Ipoteza de lucru și obiectivele generale

Sindromul nefrotic reprezintă cea mai frecventă afecțiune glomerulară sau podocitopatie întâlnită la vârsta pediatrică. Criteriile de diagnostic sunt reprezentate de:

- proteinuria de rang nefrotic- definită prin excreția urinară a proteinelor $> 50 \text{ mg/kg/zi}$ sau $>40 \text{ mg/m}^2$ sau conform ghidului KDIGO din urina/24h sau din primul eșantion raportul urinar proteine/creatinină $> 2 \text{ mg/mg}$ sau 3+ pe bandelete.
- Hipoalbuminemie- definită prin valoarea albuminei serice $< 3\text{g/dL}$ (30g/L) sau prin prezența edemelor atunci când nu avem o valoare precizată a albuminei serice.
- dislipidemie (1-4).

Tema abordată Mycophenolat Mofetil (MMF)- abordare terapeutică în sindromul nefrotic idiopatic a apărut din dorința de a:

- evalua diferite alternative terapeutice
- studia anumite particularități ale pacientului (vârstă, sex, complianța la tratament, markeri biologici) ce ar putea să reprezinte repere în ceea ce privește prognosticul pe termen lung, progresia bolii, și anticiparea unor situații nefavorabile
- de a crea repere clinice și paraclinice, care pot indica o abordare terapeutică eficientă pe termen scurt și lung, în funcție de tratamentul ales.

Studiul tezei de doctorat este retrospectiv, observațional și a inclus pacienții de vârstă pediatrică internați în cadrul Departamentului de Nefrologie al Spitalului Clinic de Urgență pentru Copii "Maria Skłodowska Curie" București, în perioada 2016-2020, diagnosticați începând cu anul 2013.

Datele clinice și paraclinice ale pacienților au fost extrase din foile de observație și baza electronică de date a Spitalului Clinic de Urgență pentru Copii "Maria Skłodowska Curie" București și au vizat:

- datele personale ale pacientului
- antecedentele patologice personale și heredocolaterale
- examenul clinic al pacientului
- analizele de laborator
- tratamentul ales și evoluție
- complicații și reacții adverse

Am efectuat două studii. Primul studiu a vizat analiza datelor clinice și paraclinice pe grupe de vârstă și tipul de sindrom nefrotic pentru a evidenția similitudinile și diferențele existente între loturile de pacienți. Al doilea studiu a vizat tratamentul imunosupresor de linia 2 cu MMF:

- la ce grupe de pacienți a fost administrat
- dacă a fost tratament de primă intenție
- dacă tratamentele administrate anterior au influențat evoluția sub tratamentul cu Micofenolat Mofetil
- care a fost evoluția sindromului nefrotic: câte recăderi și la ce interval, cât timp s-a menținut remisiunea
- reacții adverse pe durata tratamentului

Pacienții incluși în studiu au fost diagnosticați cu sindrom nefrotic idiopatic și încadrați în: corticosensibil (SNCS), corticodependent (SNCD), corticorezistent (SNCR). S-au exclus cazurile de sindrom nefrotic secundar, pacienții fiind evaluați pe baza datelor paraclinice pentru: lupus eritematos sistemic, vasculite, hepatita virală cu virus B sau C, HIV, iar cei cu vârstă peste 12 ani pe baza biopsiei renale.

Limitările acestui studiu sunt numărul mic de pacienți, care au primit terapie imunosupresoare de linia 2 și disponibilitatea terapiei cu Micofenolat Mofetil în trecut. Pe viitor acest studiu dorește introducerea tratamentului cu Micofenolat Mofetil în schema terapeutică a mai multor pacienți, dozarea acidului micofenolic în sânge pentru a corela doza administrată cu eficiența tratamentului și compararea rezultatelor terapeutice cu aspectele histopatologice.

Analiza particularităților pacienților cu sindrom nefrotic

Lotul de studiu este reprezentat de 124 de pacienți cu sindrom nefrotic idiopatic, cu vârsta între 1 an și 16 ani, diagnosticați sau evaluați pe o perioadă de cel puțin 2 ani în cadrul Departamentului de Nefrologie al Spitalului Clinic de Urgență pentru Copii "Maria Skłodowska Curie" București. Un număr de 92 de pacienți (74%) au fost diagnosticați și monitorizați în cadrul departamentului, iar 32 de pacienți (26%) au fost diagnosticați în cadrul altor spitale cu specific pediatric, dar au continuat monitorizarea în cadrul Departamentului de Nefrologie al Spitalului Clinic de Urgență pentru Copii "Maria Skłodowska Curie".

Pacienții au fost împărțiți pe baza vârstei în grupa : 1-3 ani, 4-6 ani, 7-9 ani, 10-12 ani și peste 12 ani.

Studiul vizează analiza unor markeri paraclinici în funcție de grupa de vârstă, tipul de sindrom nefrotic pentru a:

- evidenția similitudini și diferențe
- analiza dacă pot fi incluși ca factori ce anticipează evoluția bolii
- analiza dacă există o relație cauză-efect

Markerii evaluați cuprind:

- creatinina serică, urea serică
- markeri inflamatori: proteina C reactivă (CRP), viteza de sedimentare a hematiilor (VSH), fibrinogenul
- proteinele totale serice
- profilul lipidic: colesterol total, trigliceride, lipide totale
- proteinuria/24h

Rezultate

Din totalul celor 124 de pacienți incluși în studiu, 78 de pacienți au fost de gen masculin (63%), iar 46 de pacienți au fost de gen feminin (37%). Raportul masculin: feminin fiind de aproximativ 1.7:1. Cei mai mulți pacienți cu sindrom nefrotic provin din mediul urban, 70 de cazuri (70.56%) și 54 de cazuri din mediul rural (54.44%).

Distribuția totală a cazurilor în funcție de județul de proveniență se poate observa în Figura 1.

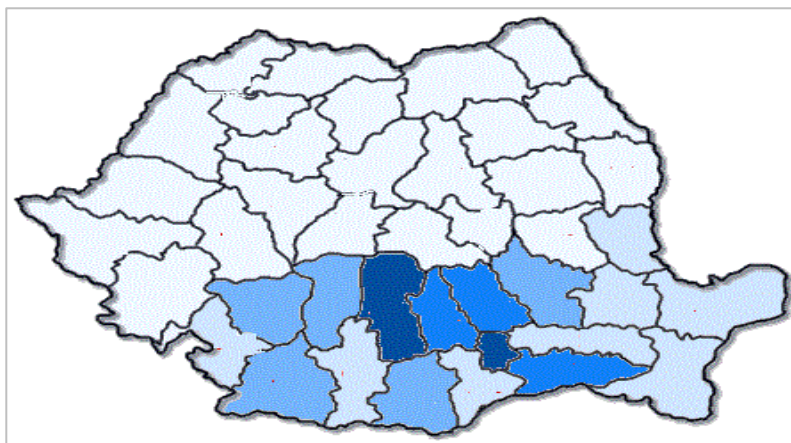


Figura 1. Distribuția cazurilor în funcție de județul de proveniență

Cele mai multe cazuri sunt din București (30 de cazuri) și Argeș (13 cazuri), urmate de județele Dâmbovița, Călărași, Prahova. Județele cu cele mai puține cazuri au fost: Mehedinți, Tulcea și Suceava.

În funcție de tipul de sindrom nefrotic, cei mai mulți pacienți au fost diagnosticați cu SNCS- 62 de cazuri (50%), SNCD- 37 de cazuri (30%) și SNCR- 24 de cazuri (20%). Aspecte evidențiate de Figura 2.

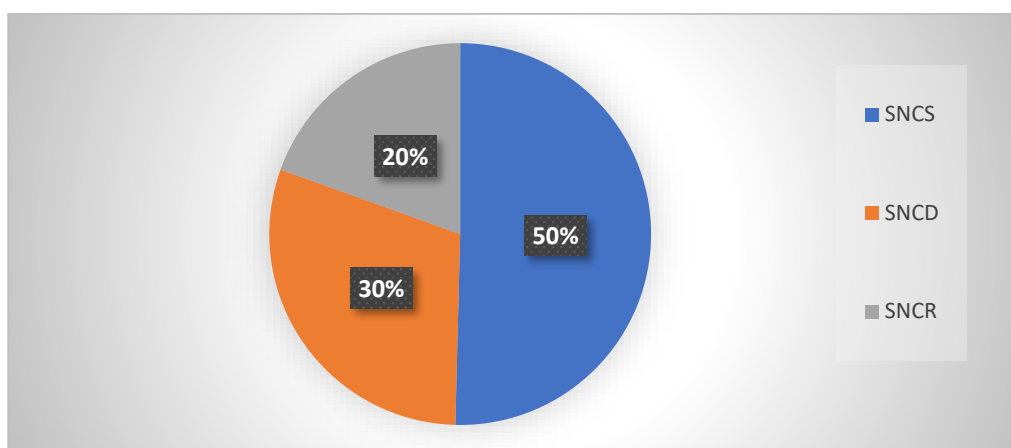


Figura 2. Distribuția cazurilor în funcție de tipul de sindrom nefrotic

Repartiția cazurilor în funcție de grupa de vârstă și tipul de sindrom nefrotic sunt evidențiate în Figura 3. Cele mai multe cazuri de sindrom nefrotic fiind la grupele de vârstă 1-3 ani (63 de cazuri) și 4-6 ani (39 de cazuri).

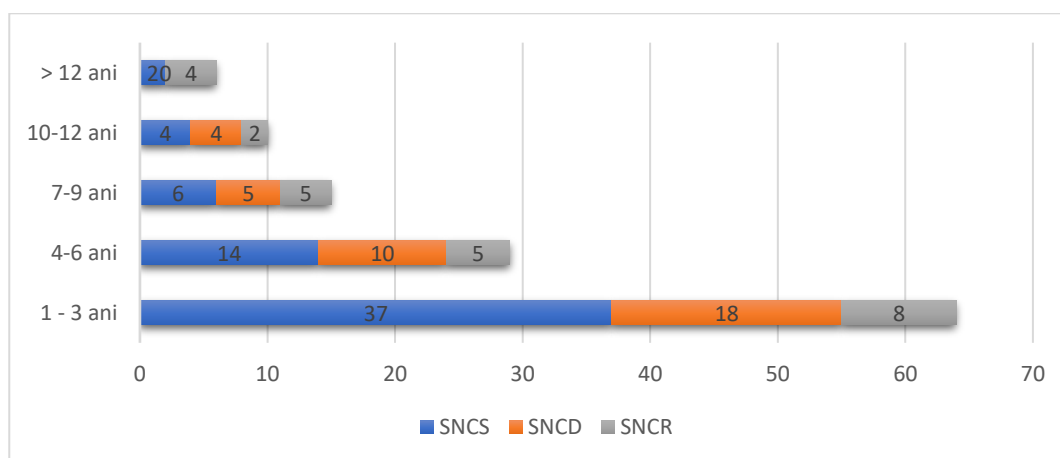


Figura 3. Distribuția cazurilor în funcție de gen, grupa de vârstă și tipul de sindrom nefrotic

Sindromul nefrotic a fost diagnosticat cel mai mult la pacienții cu vârstă sub 6 ani, în special la cei cu vârstă de 2 ani, respectiv 3 ani.

Am analizat distribuția cazurilor în funcție de gen, vârstă și tipul de sindrom nefrotic. Pentru genul feminin vârsta medie a pacienților cu SNCD a fost 5.61 ± 3.86 ani, iar la cei cu SNCR, vârsta medie a fost 3.77 ± 3.11 ani. Pentru genul masculin vârsta medie a pacienților cu SNCD a fost 3.3 ± 2.07 ani, iar la cei cu SNCR, vârsta medie a fost 7.66 ± 4.86 ani. În SNCS vârsta medie pentru genul feminin și masculin a fost aceeași de 4 ani- Figura 4.

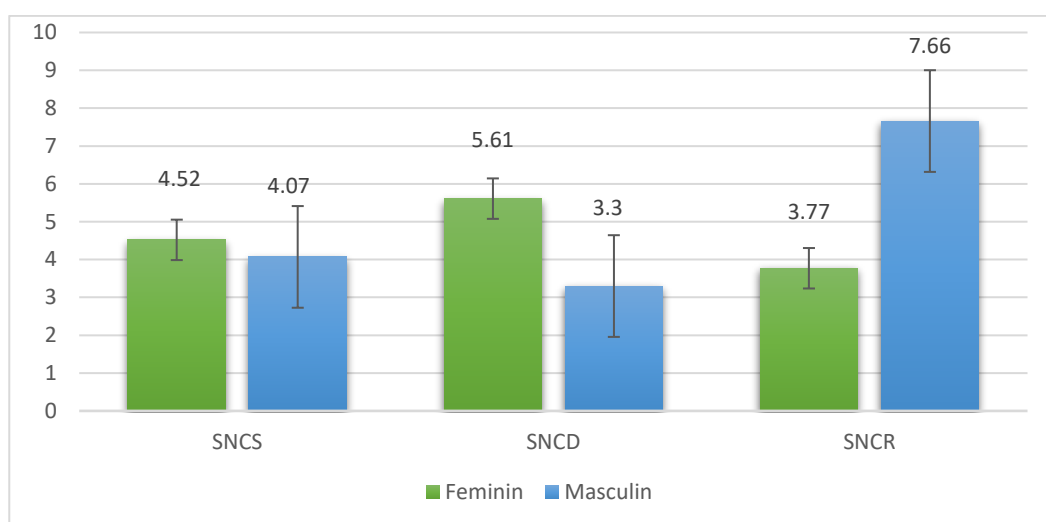


Figura 4. Vârsta medie a pacienților cu SNCS, SNCD, SNCR în funcție de gen.

Grupa de vârstă 1-3 ani

Grupa de vârstă 1-3 ani are cele mai multe cazuri, un total de 63 de cazuri (50.8%). Cei mai mulți pacienți sunt cu SNCS- 37 de cazuri (29.38%), 18 cazuri cu SNCD (14.51%) și 8 cazuri cu SNCR (6.45%)- Figura 5. Vârsta cu cele mai multe cazuri a fost de 2 și 3 ani.

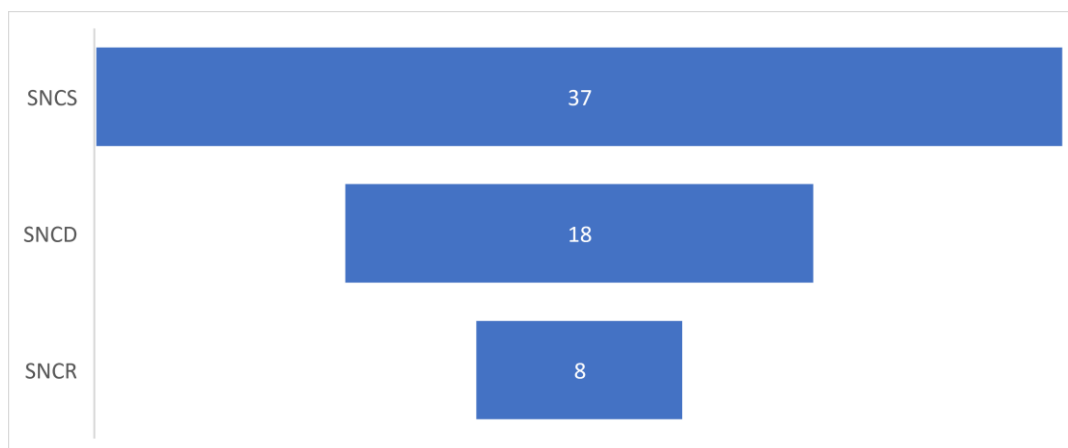


Figura 5. Distribuția cazurilor în funcție de SNCS, SNCD, SNCR

Pacienții cu SNCS, SNCD și SNCR au fost evaluați pe baza constantelor paraclinice- Tabel I. La o primă evaluare nu există diferențe mari, valoarea medie a creatininei serice pentru SNCS este 0.27 ± 0.10 , mai mică comparativ cu valorile pentru SNCD: 0.35 ± 0.14 sau SNCR: 0.32 ± 0.1 .

Tabel I. Valoarea medie $\pm$ deviația standard a constantelor biologice la pacienții cu SNCS, SNCD, SNCR

Variabile paraclinice	SNCS	SNCD	SNCR
Creatinină serică (mg/dl)	0.27 ± 0.10	0.35 ± 0.14	0.32 ± 0.1
Uree serică (mg/dl)	22.95 ± 8.23	24.31 ± 9.96	26.48 ± 13.96
Acid uric (mg/dl)	4.1 ± 1.22	5.09 ± 1.88	4.84 ± 1.18

Analiza statistică comparativă a subgrupului SNCS - SNCR, evidențiază diferențe semnificative statistic pentru valoarea creatininei serice ($p = 0.005$, testul T student independent). Valoarea medie a creatininei serice pentru pacienții cu SNCS este mai scăzută comparativ cu cea a pacienților cu SNCR- Tabel II. Pentru celelalte subgrupe SNCS- SNCD și SNCD- SNCR nu au fost evidențiate diferențe semnificative statistic ($p > 0.05$, testul T student independent).

Tabelul II. Analiza comparativă a constantelor biologice la pacienții cu SNCS și SNCR

Variabile paraclinice	SNCS	SNCR	p
Creatinină serică (mg/dl)	0.27±0.10	0.32±0.1	0.005
Uree serică (mg/dl)	22.95± 8.23	26.48±13.96	0.05

Am folosit regresia liniară, $R = 0.02$ pentru a demonstra o corelație între valorile creatininei serice la pacienții cu SNCS și la cei cu SNCR- Figura 5. Există o corelație între cele 2 grupuri, ce ar putea explica evoluția unor pacienți cu SNCS către SNCR. Efectuând cut-off-ul creatininei am obținut o valoare de 0.39 mg/dL, valoarea ce ar putea reprezenta un marker de monitorizare al evoluției pacienților cu sindrom nefrotic. Pacienții ce înregistrează această valoare a creatininei serice ar putea fi predispuși către SNCR.

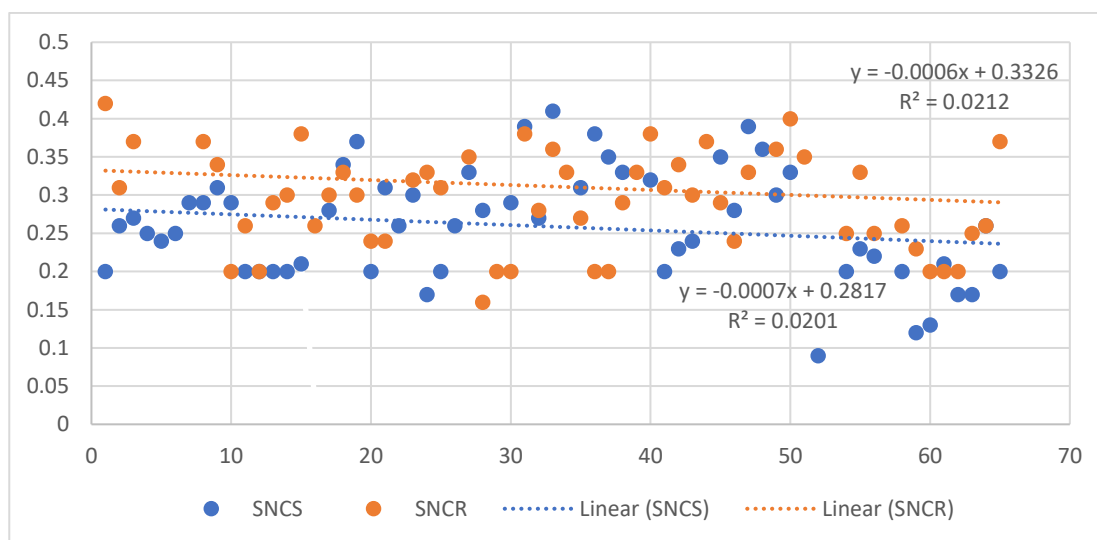


Figura 5. Regresia liniară a valorilor creatininei serice la pacienții cu SNCS și SNCR

Un alt aspect evaluat în studiu a fost profilul lipidic: colesterol total, trigliceride, lipide totale, care este media valorilor acestor constante și cum evoluează aceste valori.

Pentru grupa de vârstă 1-3 ani am obținut următoarele valori medii ± deviația standard:

- SNCS: colesterol total- 245.77±126.79 mg/dL, trigliceride- 154.97±147.62 mg/dL, lipide totale- 804.59±401.83 mg/dL
- SNCD: colesterol total - 290±134.96 mg/dL, trigliceride- 147.65±122.77 mg/dL, lipide totale- 884.37±378.31 mg/dL
- SNCR: colesterol total- 366.44±259.11 mg/dL, trigliceride- 321.77±517.81 mg/dL, lipide totale- 1357±1065 mg/dL

Nu există diferențe semnificative statistice în ceea ce privește valorile profilului lipidic în funcție de tipul de SNCS, SNCD, SNCR.

Există diferențe însă în cazul pacienților cu SNCS și SNCD cu privire la normalizarea valorilor profilului lipidic. Tendința la normalizare a valorilor apare în primul rând la trigliceride și lipide totale. Aceste valori se normalizează în maxim 30 zile de la obținerea remisiunii. Pentru valorile colesterolului, evoluția este puțin diferită. Am analizat aceste valori la pacienții cuprinși în studiu în prima zi de debut sau recădere, ulterior la 30 de zile, 60 zile și 90 zile. Am analizat 24 de pacienți cu SNCS și 24 de pacienți cu SNCD. Pentru o ușoară corelare a datelor am efectuat un grafic cu valoarea medie în prima zi, la 30 de zile, 60 de zile și 90 de zile. Dacă în cazul pacienților cu SNCS valoarea colesterolului se normalizează în medie între 30-60 de zile, pentru pacienții cu SNCD durata de normalizare a valorilor colesterolului total este în medie 40-90 de zile- Figura 6.

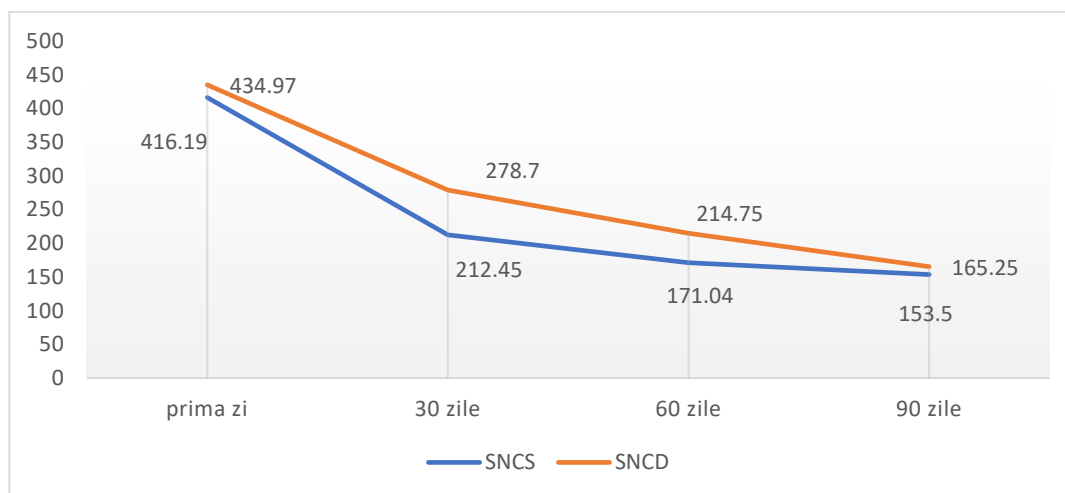


Figura 6. Evoluția valorilor medii ale colesterolului total, în funcție de tipul de SNCS sau SNCD

Am analizat în funcție de tipul de SNCS, SNCD, SNCR valoarea medie a proteinelor totale serice, VSH-ului și fibrinogenului pentru a evidenția dacă sunt diferențe semnificative statistice.

Valoarea medie a proteinelor totale serice a fost: în SNCS - 5.74 ± 1.21 g/dL, în SNCD - 5.59 ± 1.23 g/dL, în SNCR - 5.6 ± 1.18 g/dL.

Markerii inflamatori, în grupul studiat nu prezintă valorile diferite în funcție de tipul de sindrom nefrotic, dar se observă creșterea acestora în contextul hipoproteinemiei. VSH-ul a avut ca valoare medie: 30.23 ± 31.52 mm/h în SNCS, 36.17 ± 38.64 mm/h în SNCD și 52.06 ± 36.01 mm/h în SNCR.

Pentru fibrinogen am obținut următoarele valori: 449.24 ± 230.5 mg/dL în SNCS, 421.68 ± 232.07 mg/dL în SNCD, 621.27 ± 273.79 mg/dL. Există o relație de inversă proporționalitate între VSH și proteinele totale serice. În timp de proteinele totale serice sunt scăzute, VSH-ul crește.

Proteinuria reprezintă un marker care poate influența evoluția pe termen lung. Pentru a putea face o comparație cu celelalte grupe de vârstă am calculat valoarea medie și deviația standard pentru SNCS, SNCD, SNCR. Rezultatele au fost diferite. Dacă pentru SNCS valoarea medie a proteinuriei a fost 1.61 ± 2.37 g/24h, pentru SNCD a fost ușor în creștere 2.59 ± 4.08 g/24h și valoarea medie a proteinuriei pentru pacienții cu SNCR a fost 3.24 ± 2.74 g/24h, dublă comparativ cu valoarea pacienților cu SNCS.

Grupa de vârstă 4-6 ani

Grupa de vârstă 4-6 ani include un număr de 39 de pacienți și reprezintă 23% din lotul total de 124 de copii incluși în studiu. Ponderea cea mai mare este ocupată de pacienții cu SNCS, 14 cazuri (48%), urmată de 10 cazuri cu SNCD (35%) și 5 cazuri cu SNCR (17%).

Am evaluat constantele biologice pentru fiecare tip de sindrom nefrotic. La pacienții cu SNCS, valoarea medie $\pm$ deviația standard a creatininei serice a fost 0.41 ± 0.11 mg/dL, a ureei serice 26.07 ± 10.48 mg/dL și a acidului uric 4.58 ± 1.19 mg/dL. La pacienții cu SNCD creatinina serică are o valoare medie de 0.32 ± 0.08 mg/dL, ureea serică 23.87 ± 6.5 mg/dL și acidul uric 4.5 ± 1.16 mg/dL. În cazul pacienților cu SNCR avem următoarele valori: creatinina serică 0.48 ± 0.29 mg/dL, ureea serică 32.36 ± 27.49 mg/dL și acidul uric 6.19 ± 1.51 mg/dL.

Analiza comparativă pe baza constantelor biologice pentru subgrupul de pacienți cu SNCS - SNCD și grupul SNCS – SNCR, nu a evidențiat modificări semnificative statistic ($p > 0.05$, testul T student independent).

Continuând analiza grupului 4-6 ani, am evaluat profilul lipidic: colesterol total, trigliceride, lipide totale raportat la tipul de sindrom nefrotic. Pentru pacienții cu SNCS s-au obținut valorile:

- colesterolul total o valoare medie de 229.38 ± 116.88 mg/dL
- trigliceride o valoare medie de 117.96 ± 107.39 mg/dL
- lipide totale o valoare medie de 684.44 ± 326.33 mg/dL

Pentru pacienții cu SNCD s-au evidențiat următoarele valori medii $\pm$ deviația standard:

- colesterol total 270 ± 137.92 mg/dL
- trigliceride 127.48 ± 100.3 mg/dL
- lipide totale 820.55 ± 367.34 mg/dL

În cazul pacienților cu SNCR valorile calculate au fost:

- colesterol total 316.66 ± 120.9 mg/dL
- trigliceride 163.66 ± 117.1 mg/dL
- lipide totale 953.41 ± 328.85 mg/dL

Analiza comparativă între subgrupurile SNCS – SNCD, SNCS – SNCR și SNCD – SNCR nu a evidențiat modificări semnificativ statistic ($p > 0.05$, testul T student independent). Se observă o creștere a valorilor profilului lipidic în funcție de tipul de sindrom nefrotic și grupa de vârstă.

Se mențin aceleași caracteristici ca în grupa de vârstă 1-3 ani cu privire la durata de normalizare a valorilor profilului lipidic.

Valorile markerilor inflamatori, VSH-ul se menține în relație de inversă proporționalitate cu valoarea proteinelor serice, aspect evidențiat în figura 7.

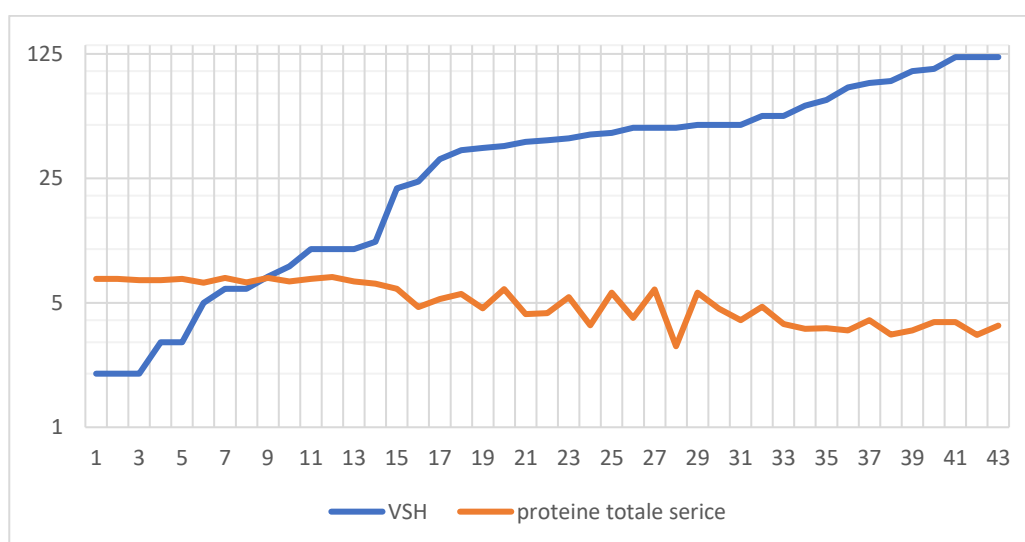


Figura 7. Relația dintre VSH și proteinele totale serice pentru grupa de vârstă 4-6 ani.

Valorile medii ale proteinelor totale serice, VSH-ului și fibrinogenului, pentru grupa de vârstă 4-6 ani sunt redată în tabelul III. Nu există diferențe semnificative statistic, dar se observă o creștere a valorilor în funcție de tipul de sindrom nefrotic.

Tabel III. Media variabilelor biologice raportată la tipul de sindrom nefrotic

Variabile biologice	SNCS	SNCD	SNCR
VSH (mm/h)	30.62 ± 28.01	34.85 ± 26.86	44.9 ± 24.07
Fibrinogen (mg/dL)	441.15 ± 207.01	457.98 ± 263.79	432.38 ± 211.51
Proteinele totale serice (g/dL)	6.1 ± 1.11	5.54 ± 1.23	5.19 ± 1.18

Se observă o creștere a valorii medii a proteinuriei/24h. Pentru SNCS valoarea medie a proteinuriei a fost 1.68 ± 3.2 g/24h, pentru SNCD a fost ușor în creștere 2.1 ± 3.03 g/24h, iar valoarea medie a proteinuriei pentru pacienții cu SNCR a fost de 2.37 ± 2.76 g/24h

Grupa de vârstă 7-9 ani

Grupa de vârstă 7-9 ani reprezintă 12.9% din lotul de 124 de pacienți. În acest grup sunt în total 16 pacienți, aproximativ cu pondere egală, distribuiți astfel : 6 cazuri de SNCS, 5 cazuri de SNCD și 5 cazuri de SNCR. Particularitatea acesti grupei este distribuția pe vârstă. Dacă pentru vârsta de 7 ani există pacienți cu SNCS, SNCD și SNCR, pentru vârsta de 8 ani sunt doar 2 pacienți cu SNCR, iar pentru vârsta de 9 ani 2 pacienți cu SNCS și 1 pacient cu SNCD.

La pacienții cu SNCS, valoarea medie ± deviația standard a creatininei serice este 0.37 ± 0.12 mg/dL, a ureei serice 25.01 ± 12.76 mg/dL și a acidului uric 4.62 ± 1.01 mg/dL. La pacienții cu SNCD creatinina serică are o valoare medie de $0,33 \pm 0.11$ mg/dL, ureea serică 24.38 ± 8.03 mg/dL și acidul uric 5.1 ± 0.74 mg/dL. În cazul pacienților cu SNCR avem următoarele valori medii: creatinina serică 0.42 ± 0.21 mg/dL, ureea serică 32.39 ± 18.46 mg/dL și acidul uric 5.48 ± 1.7 mg/dL. Nu au fost observate diferențe semnificative statistic.

Analiza profilului lipidic: colesterol, trigliceride, lipide totale, pentru grupa de vârstă 7-9 ani oferă informații limitate datorită numărului mic de pacienți. Valorile medii obținute la

acest grup sunt orientative având în vedere numărul limitat de valori introduse, secundar numărului mic de pacienți incluși în studiu. Valorile medii sunt evidențiate în figura 8.

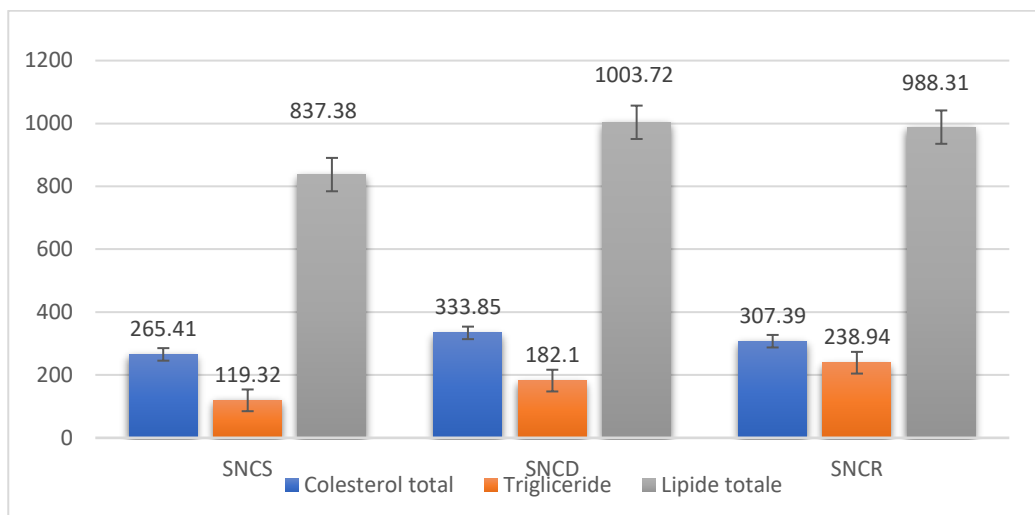


Figura 8. Media valorilor profilului lipidic în funcție de SNCS, SNCD, SNCR

Caracteristicile markerilor inflamatori descrise la grupele de vârstă anterioare, se păstrează și la această categorie. Valoarea medie în cazul proteinelor totale serice a fost: în SNCS- 5.41 ± 1.43 g/dL, în SNCD- 4.94 ± 1.33 g/dL și în SNCR- 5.38 ± 1.18 g/dL. Pentru VSH și fibrinogen valorile medii sunt redată în Tabelul IV.

Tabel IV. Media markerilor inflamatori pentru fiecare tip de sindrom nefrotic

Markeri inflamatori	SNCS	SNCD	SNCR
VSH (mm/h)	42.47 ± 38.44	49.03 ± 33.98	43.84 ± 31.83
Fibrinogen (mg/dL)	425 ± 250.47	497.04 ± 216.38	414.97 ± 111.8

Pentru SNCS valoarea medie a proteinuriei a fost 2.49 ± 3.46 g/24h, pentru SNCD a fost ușor în creștere 2.88 ± 3.63 g/24h și valoarea medie a proteinuriei pentru pacienții cu SNCR a fost 3.64 ± 3.32 g/24h.

Grupa de vârstă 10-12 ani și peste 12 ani

Cele 2 grupe reprezintă cel mai mic procent din lotul de 124 de pacienți incluși. Grupa de vârstă 10-12 ani este formată din 6 cazuri (4.83%), iar grupa de vârstă peste 12 ani din 8 cazuri (6.45%). Se mențin aceleași caracteristici ca în grupele de vârstă anterioare.

Discuții

Am analizat pentru fiecare grupă de vârstă valoarea medie pentru: colesterolul total, trigliceride, lipide totale, proteine totale serice, proteinuria, VSH și fibrinogen. Se observă de la grupă la alta o ușoară creștere a valorilor. Aceste diferențe pot exista datorită numărului diferit de pacienți în fiecare grupă de vârstă, modificărilor parametrilor biologici ce apar cu înaintarea în vârstă. Profilul lipidic, în special valorile colesterolului se corelează cu hipoproteinemia, mai ales cu albuminemia. În studiul nostru s-a folosit valoarea proteinelor totale serice, ținând cont de faptul că albumina serică reprezintă 35-50% din valoarea proteinelor totale serice[2,3]. Injuria podocitară determină pierderi importante de albumină serică, care secundar antrenează modificări la nivelul profilului lipidic, cu creșterea în special a colesterolului total și a fracțiunii LDL-colesterol, dar și scăderea presiunii oncotice, care secundar are efect negativ asupra profilului lipidic. Valori mari mari ale profilului lipidic corespund și cu valori mai mari ale proteinuriei [4,5,6].

Diferențele de valori, evidențiate în studiu, în funcție de tipul de sindrom nefrotic: SNCS, SNCD, SNCR și grupa de vârstă, pot semnala anumite caracteristici cum ar fi:

- profilul lipidic este mai important la pacienții cu SNCR, valorile cresc în funcție de vârstă
- valoarea creatininei serice este dependentă de multe variabile, fiind în relație cu masa musculară, vârstă, gen [7].
- VSH-ul depinde de proteinele totale serice și reflectă statusul inflamator existent în sindromul nefrotic. Persistența statusului inflamator determină modificări structurale ireversibile, ce pot evolua către boală cronică de rinichi [8,9].
- proteinuria pare că este dependentă de vârstă, valorile fiind mai mari cu înaintarea în vârstă și tipul de sindrom nefrotic. La pacienții cu SNCR valori ale proteinuriei peste 3 g/dL reprezintă un marker de evoluție către boală cronică de rinichi.

Limitele studiului

Am inclus în studiu 124 de pacienți diagnosticați cu sindrom nefrotic idiopatic. Limitele acestui studiu au fost:

- numărul inegal de pacienți pentru fiecare grupă de vârstă
- numărul inegal de cazuri diagnosticate cu SNCS, SNCD și SNCR
- protocolul de analize recoltate fiecărui pacient la fiecare evaluare. Acest protocol de analize fiind dependent de resursele spitalului, la momentul recoltării.

Micofenolat Mofetil- abordare terapeutică comparativ cu alte imunosupresoare

Tratamentul de bază în sindromul nefrotic, până la ora actuală rămâne corticoterapia. În funcție de evoluția bolii, toxicitatea corticosteroizilor se introduce terapia imunosupresoare de linia 2, luând în calcul efectele pe termen lung asupra prognosticului și calității vieții. Din cei 124 de pacienți incluși în studiu, 49 de cazuri au necesitat terapie imunosupresoare de linia 2.

În funcție de forma de sindrom nefrotic, complianța pacientului, disponibilitatea tratamentului, cele mai folosite medicamente în lotul de studiu au fost: Ciclofosfamida (CP), Ciclosporina (CsA) și MMF- Figura 9. Schemele terapeutice au fost diferite și au inclus unul, două sau mai multe medicamente imunosupresoare de linia 2, administrate la intervale diferite.

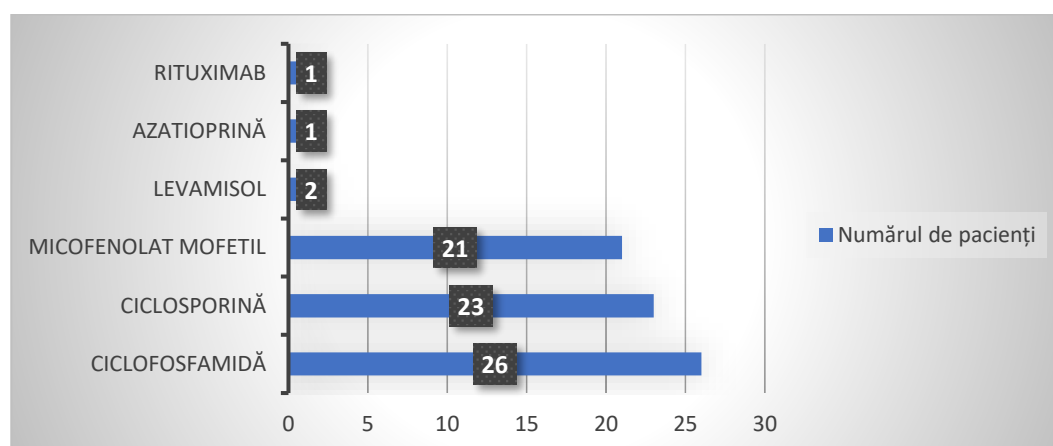


Figura 9. Utilizarea terapiei imunosupresoare de linia 2

Micofenolat Mofetil monoterapie- aspecte comparative cu Ciclofosfamida și Ciclosporina

MMF a fost administrat ca unic imunosupresor de linia 2, pentru șapte pacienți cu SNCD și un pacient cu SNCR-late responder. Dintre pacienții cu SNCD, doi pacienți au fost de gen feminin și cinci pacienți de gen masculin. Vârsta pentru acest grup a fost cuprinsă în intervalul (1 an- 13 ani), cu o medie de 5.7 ± 3.86 ani – Figura 10.

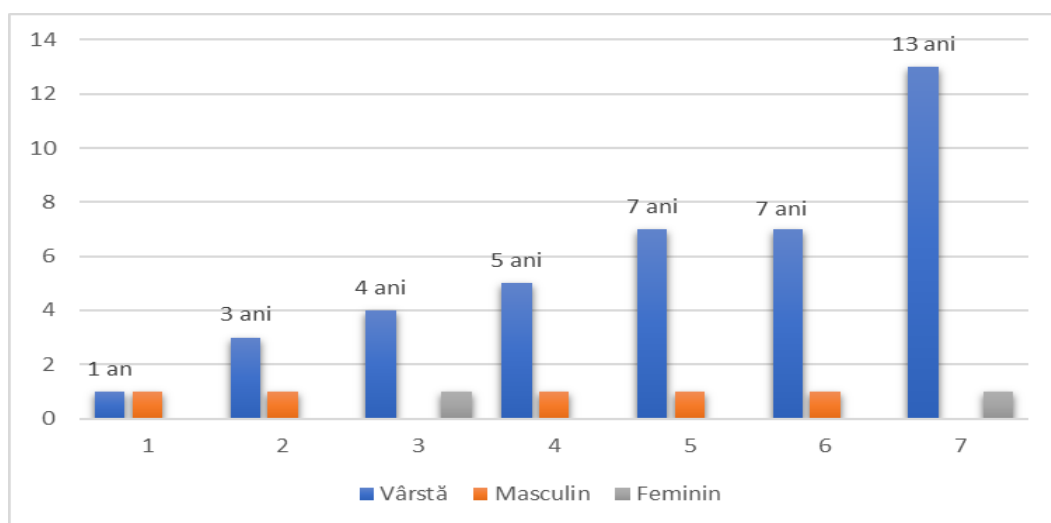


Figura 10. Distribuția pacienților care au primit MMF în funcție de vârstă și gen

Pacienții care au primit tratament imunosupresor de linia 2 au continuat în paralel corticoterapia, cu scăderea progresivă a dozei de Prednison. Durata tratamentului cu MMF a fost de 2 ani, cu o doză de 1200mg/m².

Pe durata administrării MMF, evoluția pacienților a fost favorabilă, cu scăderea numărului de recăderi. Cei mai mulți pacienți au avut două recăderi pe durata tratamentului imunosupresor de linia 2. Cei doi pacienți cu vârsta de 7 ani au prezentat trei recăderi în primul an de tratament cu MMF. Primul pacient, în vârstă de 7 ani a prezentat recăderi la 2 luni, 5 luni și 8 luni de la inițierea MMF. Al doilea pacient în vârstă de 7 ani a prezentat recăderi la 3 luni, 4 luni și 10 luni de la începerea tratamentului cu MMF. Pacienții cu vârste de 3 și 4 ani nu au prezentat recăderi pe durata celor 2 ani de tratament cu MMF. Pacientul în vârstă de 13 ani a prezentat două recăderi, prima la 2 luni și a doua la 10 luni, iar pacientul în vârstă de 5 ani a prezentat recăderi la 6 luni și 8 luni de la începerea MMF. În general, pentru cei 7 pacienți prima recădere a fost în primele 2-6 luni, iar a 2 recădere între 4-10 luni de la inițierea tratamentului- Figura 11.

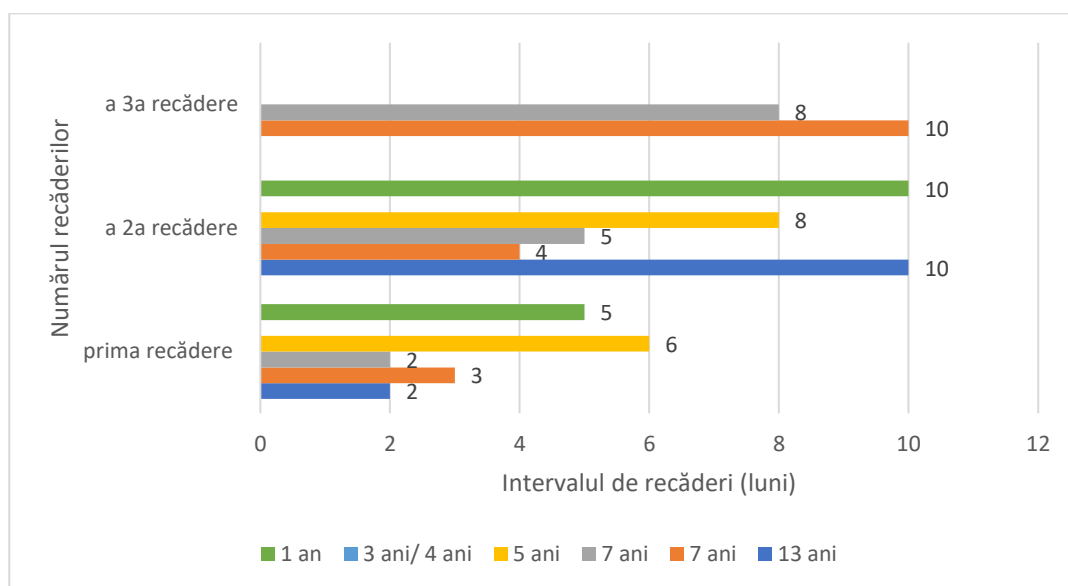


Figura 11. Numărul recăderilor și intervalul de recădere după inițierea tratamentului cu MMF

După încheierea celor 2 ani de tratament cu MMF, remisiunea s-a menținut pe o durată de 6 luni pentru trei cazuri, 8 luni pentru 1 caz și un an pentru alte trei cazuri- Figura 12.

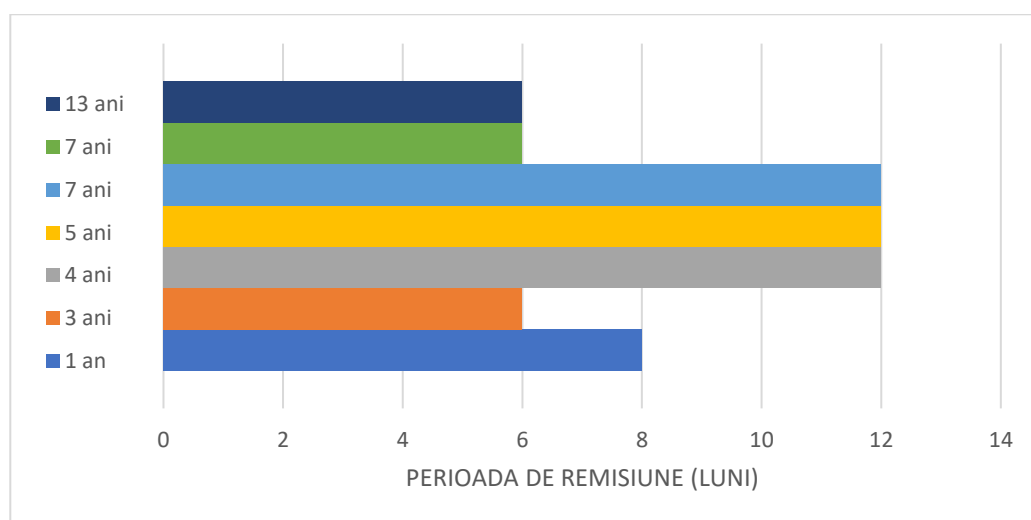


Figura 12. Perioada de remisiune după încheierea tratamentului cu MMF

Nu au fost documentate reacții adverse pe durata administrării tratamentului cu MMF. Paraclinic, valorile hemoleucogramei, funcția renală(creatinină serică, uree serică, acid uric), proteinuria s-au menținut la valori normale, parametrii fiind evaluați lunar în primele 3 luni, ulterior la 2-3 luni. Tratamentul a fost bine tolerat și pacienții complianți, cu rezultate favorabile.

MMF comparativ cu cele 2 imunosupresoare, CP și CsA, a avut tolerabilitate bună, rezultate favorabile, maxim 3 recăderi în primul an de administrare, ulterior fără recăderi; menținerea remisiunii după încheierea terapiei fiind între 6-12 luni.

Administrarea la domiciliu a medicamentului, îl face agreat de pacienți, evaluarea clinică și paraclinică putându-se efectua în ambulator sau în 24h de spitalizare. Din punct de vedere al reacțiilor adverse, conform anamnezei pacienților acestea au fost absente, pe durata administrării.

CP s-a dovedit a fi eficientă pe durata celor 6 luni de administrare, pentru șapte pacienți cu SNCD. Niciun pacient nu a prezentat recăderi în această perioadă. Inconvenientul în acest tratament este administrarea în spital, ce presupune o spitalizare de cel puțin 3 zile; prima zi fiind pentru evaluare clinică, paraclinică și hidratare, a doua zi pentru administrarea tratamentului și următoarele 24h de monitorizare post administrare. Reacții adverse au fost descrise în timpul administrării: senzație de greață, remise la încheierea curei. Aspectul nefavorabil s-a înregistrat după terminarea tratamentului, când pacienți au prezentat prima recădere în primele 3 luni, iar a doua recădere în primele 6-8 luni.

CsA a fost bine tolerată de pacienți și s-a dovedit a fi mai eficientă celor cinci pacienți cu SNCR comparativ cu cei trei pacienți cu SNCD. Dacă la pacienții cu SNCD prima recădere este în primul an de tratament, a doua recădere în al doilea an, a treia recădere apare la cel puțin 12 luni de la încheierea terapiei. CsA a scăzut numărul recăderilor la acești pacienți, tinând seama de faptul că anterior terapiei, numărul lor era de 3-4 recăderi în 6 luni. La pacienții cu SNCR, pe durata tratamentului cu CsA, aceștia nu au prezentat recăderi, dar acest fapt poate avea legătură cu efectul pozitiv al CsA asupra modificărilor histopatologice: LGM și glomerulonefrita membranoasă. Efect neevidențiat la pacientul cu GSFS, care a prezentat cinci recăderi pe durata tratamentului, cele mai multe în al doilea an de administrare. Este tolerat de pacienți și nu au fost documentate reacții adverse clinice sau paraclinice pe durata terapiei.

Aparent MMF este eficient în SNCD, de unde reiese necesitatea continuării studiului, includerii mai multor pacienți de vârste diferite pentru a analiza cât mai exact aceste aspecte.

Micofenolat Mofetil și Ciclofosfamida

În această situație s-au aflat 4 cazuri cu SNCD și 3 cazuri cu SNCR. Particularitatea în cazul pacienților cu SNCR este că CP a fost administrată în perioada când diagnosticul era de SNCD, ulterior la diferite intervale, aceștia au devenit SNCR – late responder (remisiunea s-a obținut după 6 săptămâni de corticoterapie zilnică) și se aflau în tratament cu MMF.

Pacienții cu SNCD au avut vârsta cuprinsă în intervalul (2 – 4 ani), cu o medie de 2.75 ± 0.95 ani, trei copii de gen masculin și un copil de gen feminin - Figura 13. Pacienții cu SNCR au avut vârsta cuprinsă în intervalul (6 – 14 ani), cu o medie de 9.33 ± 4.16 ani, dintre care doi pacienți de gen masculin și un pacient de gen feminin- Figura 14.

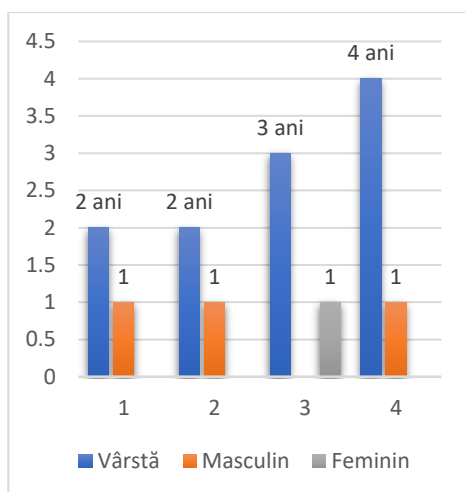


Figura 13. Distribuția pacienților cu SNCD în funcție de vârstă și gen

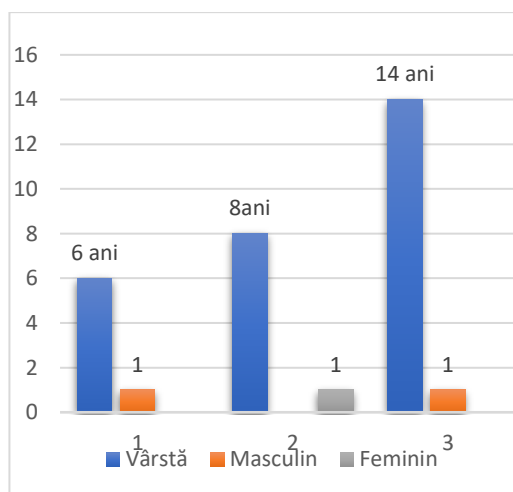


Figura 14. Distribuția pacienților cu SNCR în funcție de vârstă și gen

Primul pacient cu SNCD, în vârstă de 2 ani, gen masculin, a primit inițial CP. Ulterior după terminarea curelor cu CP, la 2 luni, se inițiază tratamentul cu MMF. Pe durata administrării curelor de CP pacientul a prezentat recăderi repetate: prima la 2 luni de începerea curelor de CP și următoarele 3 recăderi la interval de 1 lună. Pe durata tratamentului cu MMF, pacientul a prezentat o recădere la 6 luni de la inițierea terapiei. Ulterior remisiunea s-a

menținut pentru o perioadă de 18 luni, de la încheierea terapiei cu MMF, fără efecte adverse documentate.

Pentru al doilea pacient, în vârstă de 2 ani, gen masculin, evoluția a fost diferită având în vedere ca primul imunosupresor administrat a fost CP, ulterior MMF. Pe durata celor 6 cure de CP, pacientul a avut o recădere la 2 luni înainte de administrarea celei de-a doua cure cu CP, ulterior remisiunea s-a menținut timp de 8 luni de la încheierea curelor și se continuă terapia cu MMF. Pe durata administrării MMF, pacientul a prezentat trei recăderi la interval de: 4 luni, 8 luni și 10 luni de la inițierea tratamentului. După încheierea terapiei cu MMF, remisiunea s-a menținut pentru 12 luni, când pacientul a avut o primă recădere, ulterior a doua recădere a fost la 24 de luni de încheierea terapiei cu MMF.

În cazul pacientei de sex feminin, în vârstă de 3 ani, cu SNCD, prima opțiune terapeutică a fost MMF, ulterior CP. Pe durata primului an de MMF, numărul recăderilor a fost de patru. Intervalul la care pacienta a avut recăderile a fost la: 2 luni, 3 luni, 4 luni, 7 luni, 10 luni de la începerea administrării MMF. În al doilea an de tratament, pacienta a prezentat o recădere, în primele 2 luni, ulterior remisiunea s-a menținut pe o durată de 10 luni. După încheierea celor 2 ani de tratament, pacienta a prezentat două recăderi consecutive și s-a decis inițierea terapiei cu CP, 6 cure. Pe durata tratamentului cu CP, evoluția a fost favorabilă fără recăderi. După încheierea celor 6 cure de CP, remisiunea s-a menținut timp de 12 luni.

Al patrulea caz de SNCD, pacient în vârstă de 4 ani, gen masculin, a avut ca prim imunosupresor de linia 2, MMF și ulterior CP. În acest caz primul an de tratament a fost fără recăderi. Situația pentru acest caz s-a schimbat în al doilea an de administrare când a prezentat patru recăderi în decurs de 8 luni. Prima recădere la 3 luni de la începerea celui de al doilea an de tratament cu MMF, ulterior la 4 luni, 6 luni și a patra recădere la 8 luni. Se întrerupe tratamentul cu MMF cu 4 luni înainte de încheierea celor 2 ani de administrare a medicamentului și se decide administrarea a 6 cure de CP. Remisiunea este menținută pe durata celor 6 cure și pe durata a 12 luni de la încheierea curelor.

Pentru pacienții cu SNCR, un pacient a evoluat către boală cronică de rinichi stadiu V- dialitic, fiind multidrog rezistent. Pentru ceilalți 2 pacienți evoluția a fost favorabilă după terminarea tratamentului cu MMF, menținându-se remisiunea pentru o perioadă mai lungă de 6 luni.

Micofenolat Mofetil, Ciclofosfamida și Ciclosporina

Schema terapeutică care include MMF, CP și CsA a fost documentată în cinci cazuri cu SNCR. Vârsta copiilor a fost cuprinsă în intervalul (2 – 7 ani), cu o medie de 4 ± 2.12 ani, trei pacienți fiind de gen feminin și doi pacienți de gen masculin- Figura 15.

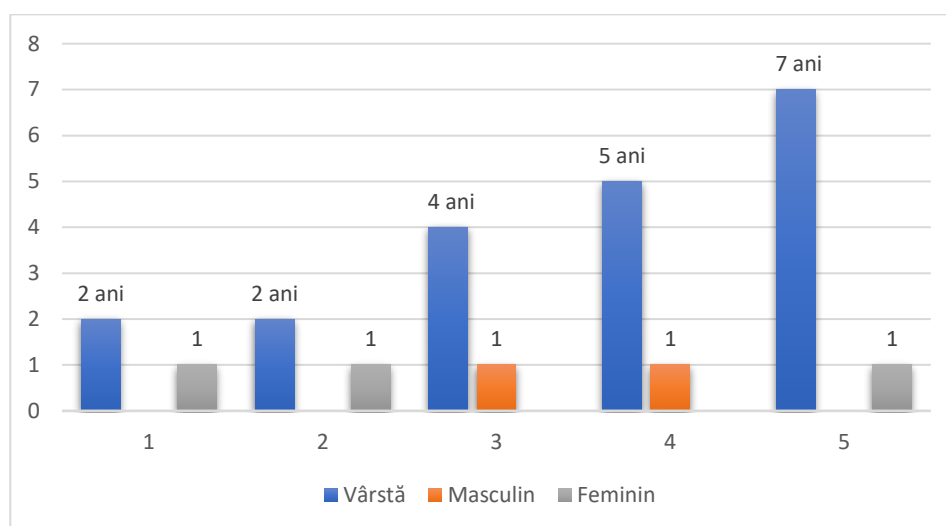


Figura 15. Distribuția pacienților în funcție de vârstă și gen în SNCR

Din punct de vedere histopatologic rezultatele au evidențiat: 4 cazuri cu glomeruloscleroză focală și segmentară (GSFS) și 2 cazuri cu leziuni glomerulare minime (LGM)- Figura 16 .

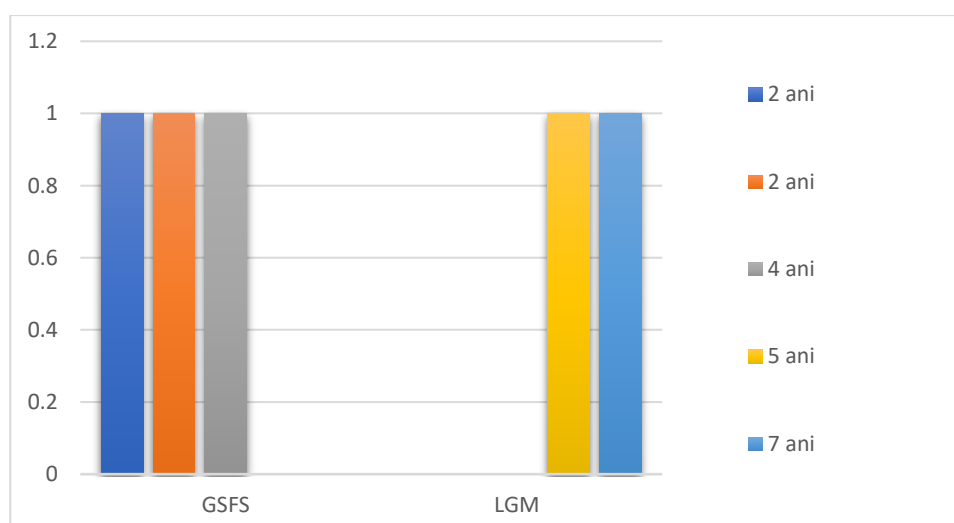


Figura 16. Aspectul histopatologic în funcție de vârstă

Am evaluat eficiența tratamentul cu MMF, în funcție de rezultatul biopsiei renale și am constatat:

- pacienții de gen feminin, în vârstă de 2 ani și 4 ani, cu GSFS, sub tratament cu MMF au obținut la 6 luni de la inițierea terapiei, remisiune parțială, ulterior s-a introdus un alt imunosupresor de linia 2.

- pacienții de gen feminin în vârstă de 2 ani cu GSFS și 7 ani cu LGM, pe durata tratamentului cu MMF nu au prezentat reducerea proteinuriei sub valoarea de 1.5g/24h.

- pacientul de gen masculin în vârstă de 5 ani, cu LGM, a obținut remisiunea cu Csa, dar s-a continuat cu MMF pentru menținerea remisiunii.

Micofenolat Mofetil, Ciclosporina și Levamisol

Schema terapeutică care cuprinde Levamisol, CsA și MMF, a fost aplicată în cazul unui pacient în vârstă de 2 ani, de gen masculin, cu SNCD.

Inițial s-a introdus Levamisolul, în regim alternativ, pe o durată de 24 de luni, cu o recădere pe durata schemei. Aspectul nefavorabil a fost la 3 luni de la încheierea tratamentului, când au urmat trei recăderi succesive în decurs de 6 luni. A doua opțiune în schema terapeutică a fost CsA, cu menținerea remisiunii pe toată durata celor 22 de luni de tratament. Cu 2 luni înainte de încheierea perioadei de CsA, când doza era minimă (25mg), pacientul se internează pentru recădere. Următoarea recădere a fost la 4 luni după încheierea tratamentului cu CsA. Schema terapeutică se încheie cu introducerea MMF, care menține remisiunea, până la sfârșitul studiului, pe o durată de 6 luni.

Micofenolat Mofetil, Ciclofosfamida și Rituximab

CP, MMF și Rituximab (RTX), au făcut parte din schema terapeutică a unui pacient, de gen masculin, în vârstă de 9 ani care a evoluat din SNCS, inițial SNCD, apoi SNCR și ulterior progresia a fost către boală cronică de rinichi stadiu V- dialitic.

Prima opțiune terapeutică MMF a fost inițiată în perioada când pacientul era diagnosticat cu SNCD. La 3 luni de inițierea terapiei devine corticorezistent și se efectuează biopsie renală, care evidențiază GSFS.

În evoluție valorile proteinuriei încep să crească de la 1.04 la 3.4 g/24h, cu edeme persistente, rezistente la tratament. Se administrează 4 doze de RTX la interval de 2 săptămâni între administrări, fără reacții adverse pe durata administrării sau post administrare, cu persistența proteinuriei, valori peste 3.5 g/24h și continuarea terapiei cu MMF. La 4 luni de la încheierea terapiei cu RTX, concomitent terapiei cu MMF, se inițiază curele de CP, fără ameliorarea proteinuriei sau ameliorarea efectelor sindromului nefrotic. În decurs de un an de la inițierea terapiei cu MMF, pacientul este introdus în programul de hemodializă cronică.

Discuții

În tratamentul sindromului nefrotic, MMF ca terapie imunosupresoare de linia 2, este încă incomplet studiat. În literatura de specialitate, pe baza studiilor efectuate până acum, își găsește cel mai mult eficiența în cazurile de sindrom nefrotic cu recăderi frecvente (SNRF) și SNCD.

În formele de SNCD, MMF a menținut remisiunea pe o durată de cel puțin 6 luni, cu un număr mai mic de recăderi, indiferent dacă a fost folosit ca primă opțiune sau nu. Vârsta mai mică, sub 6 ani, arată că MMF este mai eficient în cazurile de SNCD [10, 11,12].

Cazurile de SNCR, reprezintă o provocare pentru clinician, în special formele cu GFSF, unde de multe ori sunt multidrog rezistente. Dintre cei 49 de pacienți, care au necesitat terapie imunosupresoare de linia 2, cinci pacienții cu SNCR cu vârstă între 2 ani și 7 ani, trei de gen feminin și doi de gen masculin au avut în schema terapeutică: MMF, CP și CsA. În toate aceste cazuri MMF nu a fost folosit ca primă opțiune, fiind eficient în menținerea remisiunii, dar nu în obținerea acesteia.

În SNCR, MMF are o utilizare limitată [13]. Nu este eficient în a obține remisiunea, dar poate ajuta la menținerea remisiunii acolo unde alte medicamente, folosite pe o durată mai lungă de 2 ani, pot deveni nefrotoxice, cum este cazul CsA [14, 15]. CsA este eficientă în cazurile de SNCR cu LGM, nefropatie membranoasă și în unele cazuri cu GSFS, așa cum am constatat și în studiul actual. Aspecte evidențiate și în literatura de specialitate [16,17, 18].

Limitele studiului

În acest studiu au fost incluși 49 de pacienți care au necesitat terapie imunosupresoare de linia 2 și doar 21 de pacienți au primit MMF. Limitele acestui studiu au fost:

- numărul mic de pacienți care au primit tratament cu MMF

- imposibilitatea dozării acidului micofenolic, datorită costurilor, pentru a evalua corespunzător eficiența tratamentului și pentru ajustarea dozelor dacă era necesar.

Contribuții personale

Studiul de față a inclus un număr de 124 pacienți, de vârstă pediatrică internați în cadrul Departamentului de Nefrologie al Spitalului Clinic de Urgență pentru Copii "Maria Skłodowska Curie" București, în perioada 2016-2020, diagnosticați cu sindrom nefrotic idiopatic începând cu anul 2013, dintre aceștia, 49 de cazuri au necesitat terapie imunosupresoare de linia 2.

Obiectivele acestui studiu au fost:

- de a analiza evoluția pacienților cu sindrom nefrotic idiopatic în primul an de diagnostic, pe baza markerilor paraclinici pentru evidențierea similitudini sau diferențe ce ar putea influența evoluția pe termen lung a bolii.

- de a evalua eficiența tratamentului cu MMF în comparație cu alte imunosupresoare de linia 2, în funcție de tipul de sindrom nefrotic: SNCD sau SNCR.

Au fost analizate fișele pacienților în primele 12 luni de la debutul sindromului nefrotic, pe durata și după încheierea terapiei imunosupresoare de linia 2 .

În primul studiu, pentru o analiză mai detaliată, pacienții au fost distribuiți în funcție de vârstă în grupe de : 1-3 ani, 4-6 ani 7-9 ani, 10-12 ani și peste 12 ani. Am evaluat în funcție de fiecare grupă de vârstă și tipul de sindrom nefrotic diferiți markeri biologici(creatinină serică, uree serică, profil lipidic, markeri inflamatori, proteine totale serice, proteinurie) care ar putea avea un impact asupra evoluției sindromului nefrotic. Am evidențiat relații de interdependență și particularități între acești markeri paraclinici în funcție de tipul de sindrom nefrotic.

Studiul al doilea a analizat schemele terapeutice ce includ MMF în tratamentul pacienților cu sindrom nefrotic. Am evaluat eficiența tratamentului în funcție de tipul de SNCD sau SNCR. Au fost monitorizați parametrii clinici și paraclinici pe durata și după încheierea tratamentului cu MMF. În funcție de tipul de sindrom nefrotic MMF a fost fie prima opțiune de tratament sau a doua. Am urmărit numărul recăderilor pe durata și după încheierea terapiei cu MMF și au documentate reacțiile adverse.

Datorită numărului mic de pacienți înrolați, studiul necesită continuare pentru reproducerea rezultatelor pe cohorte mai mari de pacienți pentru a verifica dacă se mențin rezultate evidențiate în studiul de față.

Concluzii

- Studiul nostru a inclus 124 de pacienți monitorizați în Departamentului de Nefrologie Pediatrică al Spitalului Clinic de Urgență pentru Copii “Maria Skłodowska Curie” București.
- Din lotul introdus în studiu există o dominanță a genului masculin, fiind un raport masculin: feminin de 1.7:1.
- Majoritatea cazurilor monitorizate în clinică provin din sud-estul țării, aspect susținut de adresabilitatea crescută a cazurilor pentru capitală.
- Cele mai multe cazuri de sindrom nefrotic au fost descrise la grupa de vârstă 1-3 ani, urmată de grupa de vârstă 4-6 ani.
- Se observă o creștere a valorilor medii pentru markerii biologici determinanți pentru sindromul nefrotic (creatinină serică, uree serică, profil lipidic, proteinurie), cu înaintarea în vârstă.
- În grupul de vârstă 1-3 ani, valoarea medie a creatininei serice a pacienților cu SNCS a fost 0.27 ± 0.10 mg/dL, iar a pacienților cu SNCR a fost 0.32 ± 0.1 mg/dL. Analiza statistică comparativă a subgrupului SNCS- SNCR, a evidențiat diferențe semnificative statistic pentru valoare creatininei serice ($p=0.005$, testul T student independent). Regresia liniară a evidențiat un $R= 0.02$, indicând o relație între cele două tipuri de sindrom nefrotic. Cut-off-ul creatininei serice ne-a oferit o valoare de 0.39 mg/dL, ce ar putea reprezenta un marker pentru posibilia pacienți ce pot evolua din SNCS în SNCR. Această relație nu a fost descrisă la celelalte grupe de vârstă, motiv pentru care trebuie să avem în vedere că valoarea creatininei serice este în strânsă relație cu masa musculară, vârsta și genul pacientului.
- Injuria podocitară determină pierderi importante de albumină serică, care secundar antrenează modificări la nivelul profilului lipidic, cu creșterea în special a colesterolului total și a fracțiunii LDL-colesterol, dar și scăderea presiunii oncotice, care secundar are efect negativ asupra profilului lipidic. Valori mari ale profilului lipidic se corelează cu valori mai mari ale proteinuriei.

- Un aspect observat la pacienții cu SNCS și SNCD, indiferent de grupa de vârstă este tendința la normalizare a valorilor profilului lipidic, în primul rând a trigliceridelor și lipidelor totale. Aceste valori se normalizează în maxim 30 de zile de obținerea remisiunii.
- Normalizarea valorilor colesterolului total este diferit în funcție de tipul de SNCS sau SNCD. Pentru pacienții cu SNCS valoarea colesterolului total se normalizează în medie între 30-60 de zile, iar pentru pacienții cu SNCD în medie între 60-90 de zile.
- În cadrul studiului nostru, fibrinogenul este crescut la debutul sindromului nefrotic sau în momentul recăderilor.
- VSH-ul folosit frecvent ca marker de infecție, în sindromul nefrotic are o relație de inversă proporționalitate cu proteinele totale serice. Cu cât hipoproteinemia este mai severă cu atât valoarea VSH-ului este mai mare, susținând existența unui proces inflamator important. Cele mai mari valori ale VSH-ului au fost descrise la pacienții cu SNCR, susținând persistența unui status inflamator, care pe termen lung poate contribui la modificări structurale ireversibile ce pot evolua către boală cronică de rinichi.
- Proteinuria este dependentă de vârstă, valorile fiind mai mari cu înaintarea în vârstă și tipul de sindrom nefrotic. La pacienții cu SNCR, valori ale proteinuriei peste 3 g/24h, reprezintă un marker de evoluție către boală cronică de rinichi. Pierderea urinară a proteinelor determină scăderea proteinelor serice, ce determină alterarea profilului lipidic, prin ceșterea valorilor acestuia și prezența unui status inflamator, care la rândul său întreține pierderile urinare de proteine. Toate aceste modificări sunt interconectate și orice perturbare a uneia, determină declinul celorlalte.
- Din lotul de 124 de pacienți incluși în studiu, 49 de pacienți au necesitat terapie imunosupresoare de linia 2. MMF a fost inclus în schema de tratament a 21 de pacienți.
- Aparent MMF este eficient în SNCD, în special la pacienții cu vârstă sub 6 ani, de unde reiese necesitatea continuării studiului și includerii mai multor pacienți de vârste diferite pentru a analiza cât mai exact aceste aspecte.
- Pacienții care au primit în schema terapeutică MMF au avut o durată a menținerii remisiunii în medie între 6 și 12 luni.
- MMF are rezultate limitate în cazurile de SNCR, fiind utilizat ca opțiune secundară pentru a menține remisiunea.
- MMF este eficient în menținerea remisiunii pe termen lung, mai ales la pacienții aflați în tratament cu inhibitori de calcineurină, pentru a minimaliza riscul de nefrotoxicitate.

- Pe durata studiului, nu s-au documentat clinic sau paraclinic, modificări specifice efectelor adverse la MMF, dar datorită numărului mic de pacienți, studiul trebuie continuat pentru a compara rezultatele pe un lot mai mare.
- Avantajul tratamentului cu MMF este că se administrează la domiciliu, iar evaluarea clinică și paraclinică a pacientului se poate efectua în ambulator sau în cel mult 24h de spitalizare.

Bibliografie selectivă

1. Kdigo Clinical Practice Guidelines for the Management of Glomerular Disease, volume 100, issue 4S, October 2021; S153-S176.
2. Hu P, Lu L, Hu B, Du PF. Characteristics of lipid metabolism under different urinary protein excretion in children with primary nephrotic syndrome. *Scand J Clin Lab Invest*. 2009;69(6):680-6. doi: 10.3109/00365510902980751. PMID: 19468931.
3. Caraceni P, Tufoni M, Bonavita ME. Clinical use of albumin. *Blood Transfus*. 2013 Sep;11 Suppl 4(Suppl 4):s18-25. doi: 10.2450/2013.005s. PMID: 24333308; PMCID: PMC3853979.
4. Fanali G, di Masi A, Trezza V, et al. Human serum albumin: from bench to bedside. *Mol Aspects Med*. 2012;33:209–90.
5. Vaziri ND. Disorders of lipid metabolism in nephrotic syndrome: mechanisms and consequences. *Kidney Int*. 2016 Jul;90(1):41-52. doi: 10.1016/j.kint.2016.02.026. Epub 2016 Apr 26. PMID: 27165836; PMCID: PMC5812444.
6. Shearer GC, Stevenson FT, Atkinson DN, et al. Hypoalbuminemia and proteinuria contribute separately to reduced lipoprotein catabolism in the nephrotic syndrome. *Kidney Int*. 2001;59:179–189
7. Bargnoux, Anne-Sophie & Kuster, Nils & Cavalier, Etienne & Piéroni, Laurence & Souweine, Jean-Sébastien & Delanaye, Pierre & Cristol, Jean-Paul. (2018). Serum creatinine: advantages and pitfalls. *Journal of Laboratory and Precision Medicine*. 3. 71-71. 10.21037/jlpm.2018.08.01.
8. Abbag FI, Al Qahtani JM. Extreme elevation of the erythrocyte sedimentation rate in children. *Ann Saudi Med*. 2007 May-Jun;27(3):175-8. doi: 10.5144/0256-4947.2007.175. PMID: 17568169; PMCID: PMC6077077.
9. Muslimovic A, Rasic S, Tulumovic D, Hasanspahic S, Rebic D. Inflammatory Markers and Procoagulants in Chronic Renal Disease Stages 1-4. *Med Arch*. 2015 Oct;69(5):307-10. doi: 10.5455/medarh.2015.69.307-310. Epub 2015 Oct 4. PMID: 26622082; PMCID: PMC4639342.
10. Dehoux L, Hogan J, Dossier C, Fila M, Niel O, Maisin A, Macher MA, Kwon T, Baudouin V, Deschênes G. Mycophenolate mofetil in steroid-dependent idiopathic nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol*. 2016 Nov;31(11):2095-101. doi: 10.1007/s00467-016-3400-y. Epub 2016 Jun 4. PMID: 27263020.
11. Basu B, Babu BG, Mahapatra TK (2017) Long-term efficacy and safety of common steroid-sparing agents in idiopathic nephrotic children. *Clin Exp Nephrol* 21:143–151
12. Jellouli M, Fitouhi S, Abidi K, Hammi Y, Naija O, Zarrouk C, Gargah T (2016) Mycophenolate mofetil in treatment of childhood steroid-dependent nephrotic syndrome. *Tunis Med* 94:221–225
13. Sinha A, Gupta A, Kalaivani M, Hari P, Dinda AK, Bagga A (2017) Mycophenolate mofetil is inferior to tacrolimus in sustaining remission in children with idiopathic steroid-resistant nephrotic syndrome. *Kidney Int* 92:248–25

14. Gellermann J, Ehrich JH, Querfeld U (2012) Sequential maintenance therapy with cyclosporin A and mycophenolate mofetil for sustained remission of childhood steroid-resistant nephrotic syndrome. *Nephrol Dial Transplant* 27:1970–1978.
15. Hibino S, Uemura O, Nagai T, Yamakawa S, Iwata N, Ito H, Nakano M, Tanaka K (2015) Three year outcome of childhood idiopathic nephrotic syndrome under a unified immunosuppressive protocol. *Pediatr Int* 57:85–91
16. Dorresteijn EM, Kist-van Holthe JE, Levtchenko EN, Nauta J, Hop WC, van der Heijden AJ (2008) Mycophenolate mofetil versus cyclosporine for remission maintenance in nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol* 23:2013–2020
17. Gellermann J, Weber L, Pape L, Tonshoff B, Hoyer P, Querfeld U (2013) Mycophenolate mofetil versus cyclosporin A in children with frequently relapsing nephrotic syndrome. *J Am Soc Nephrol* 24:1689–1697
18. Fujinaga S, Ohtomo Y, Umino D, Takemoto M, Shimizu T, Yamashiro Y, Kaneko K (2007) A prospective study on the use of mycophenolate mofetil in children with cyclosporine-dependent nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol* 22:71–76

Lista lucrărilor științifice publicate

Articole indexate ISI sau BDI

1. Loredana POPA, Mihaela BALGRADEAN, **Anca CROITORU**-Long-Term Study in Children with Steroid-Resistant Nephrotic Syndrome Progressing to End- Stage Renal Disease - *Maedica a Journal of Clinical Medicine*. 2022;17(2): 271- 276.

[https://www.maedica.ro/articles/2022/2/2022_17\(20\)_No2_pg271-276.pdf](https://www.maedica.ro/articles/2022/2/2022_17(20)_No2_pg271-276.pdf)

2. **Anca CROITORU**, Mihaela BALGRADEAN- Treatment-Associated Side Effects in Patients with Steroid-Dependent Nephrotic Syndrome- *Maedica a Journal of Clinical Medicine*. 2022;17(2): 285-290.

[https://www.maedica.ro/articles/2022/2/2022_17\(20\)_No2_pg285-290.pdf](https://www.maedica.ro/articles/2022/2/2022_17(20)_No2_pg285-290.pdf)