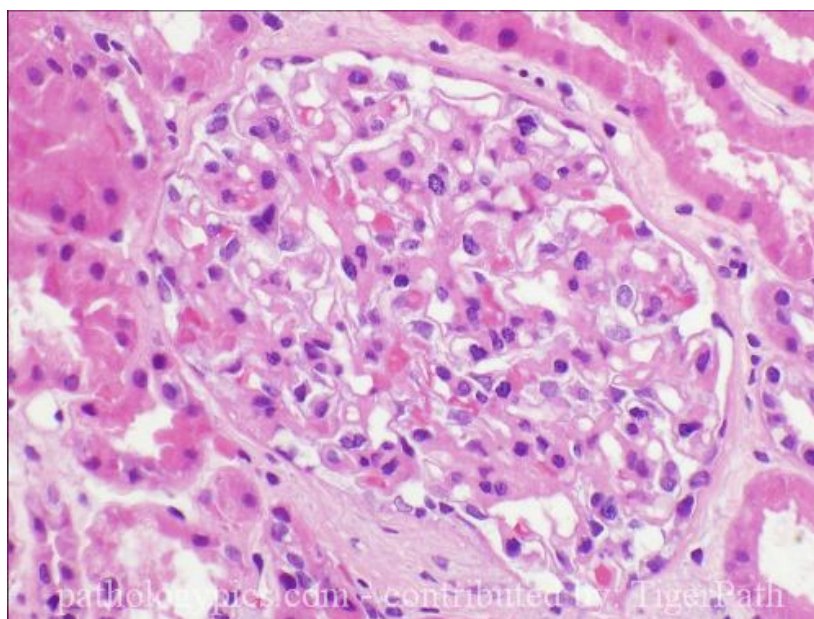


Barn med Minimal Change Nefrotisk Syndrom i Oslo 2000-2012



Oppgave skrevet av Marianne Iren Pettersen og Tone Vibecke Johansen

Abstract	4
Innledning	5
Hva er nefrotisk syndrom?	5
Hvorfor har vi valgt oppgaven?	6
Hypoteser for patofysiologien til nefrotisk syndrom	7
Minimal change type	7
Biopsifunn	7
Patogenesen bak proteinuri og hypoalbuminemi	8
Prevalens	9
Symptomer og funn	9
Diagnostisering av nefrotisk syndrom	9
Komplikasjoner	9
Diagnostisere typer av NS	10
Indikasjon for biopsi	10
Behandling	10
Initial behandling.....	11
Behandling ved første tilbakefall, eller ved sjeldne tilbakefall	11
Behandling av hyppige tilbakefall.....	11
Steroid-avhengig NS	11
Steroid-resistent NS.....	11
Prognose	12
Metode	13
Inklusjonskriterier	13
Eksklusjonskriterier	13
SPSS	14
Variablene	14
Datoer.....	14
Pasientdata	14
Prøver og biopsier	15
Sykdomsforløp	15
Behandling	16
Beregning av variabler	17
Litteratursøk	17
Resultater	18
Inkluderte	18
Hvilken diagnose ble de innlagt med og hvilken diagnose fikk de ved utreise?	18
Proteinuri	19
Laveste albuminverdi	19
Alder ved debut	20
Kjønnsfordeling	21
Etnisitet	21
Forutgående sykdom	21
Remisjon	21
Tilbakefall	21
Tid mellom debut og diagnose	21
Tid mellom debut og behandlingsstart	22
Sykehusfordeling	22
Komplikasjoner	22
Diskusjon	23

Proteinuri	23
Hypoalbuminemi	23
Alder	23
Kjønn	24
Etnisitet	24
Forutgående sykdom	25
Remisjon	25
Tilbakefall	25
Komplikasjoner	26
Referanseliste	30

Abstract

Nephrotic syndrome (NS) is an important, but rare chronic disease in children, characterized by minimal change disease in the majority. NS is characterized by the clinical triad of proteinuria (protein/creatinine ratio $> 200\text{mg}/\text{mmol}$), hypoalbuminemia ($< 25\text{g}/\text{L}$) and generalized oedema. Corticosteroids are the standard initial treatment for children with this disease, more than 90% respond to corticosteroid therapy. By studying children with nephrotic syndrome in Rikshospitalet and Ullevål University Hospital during 2000-2010 by retrospective reviewing medical records, our aim was to get an overview of what characterized children with minimal change disease (MC) admitted to these hospitals. We recorded the childrens age at debut, ethnicity, sex, preceding diseases, remission pattern, number of relapses and the complications they experienced. We also recorded the final diagnosis the children were discharged with, after being admitted with nephrotic syndrome. Of 180 medical records, we included 47 with the diagnose MC nephrotic syndrome. The children with MC had a median age of 4.3 years (range 0.9-13) and there was a predominance of male gender (70%) and asian ethnicity (40%). The majority went into remission (96%) and about 80% had one or more relapses. Our results correspond with previous findings from international studies.

Innledning

Hva er nefrotisk syndrom?

Første beskrivelse av nefrotisk syndrom er datert til 1500-tallet. Volhard og Fahr populariserte termen nefrose ved å bruke den til å beskrive en bred klassifisering av bilateral nyrelidelse. I dag kjennetegnes klassisk nefrotisk syndrom hovedsakelig som en kronisk nyrelidelse i barndommen (6).

Nefrotisk syndrom (NS) er en sykdom hvis symptomkompleks skyldes uttalt albuminlekkasje i urinen og kjennetegnes av et albuminnivå i blodet på under 25g/L. Sekundære komplikasjoner av hypoalbuminemi kan føre til livstruende tilstander som hypovolemi, hyperkoagulering, og sepsis.

Nefrotisk syndrom hos barn er vanligvis klassifisert i 3 grupper; idiopatiske, sekundære, kongenitale og infantile. (1)

Idiopatisk NS (INS) er den hyppigste formen hos barn, og representerer 90% av tilfellene før 10 årsalder og 50% etter 10 årsalder. INS er definert ved assosiasjonen av renale biopsifunn som minimal change (MC), fokal segmental glomerulosklerose (FSGS), eller diffus mesangial proliferasjon (DMP). Videre skal det være fravær av glomerulær patologi forårsaket av systemsykdom(1).

Sekundær NS er definert som NS assosiert med inflammatoriske lidelser: lupus nefritt, akutt postinfeksiøs glomerulonefritt, IgA-nefropati, Henoch-Schönlein purpura eller andre sykdommer som Alport syndrom, fokal sklerose pga redusert nefrotisk masse som resultat av renal arrdannelse .

Kongenitale og infantile NS oppstår før ettårsalder og er oftest assosiert med infeksjoner (syfilis eller toksoplasmose) eller hyppigst genmutasjoner som koder for podocytproteiner. Vanligste form for kongenital nefrose er "Finsk nefrose" (mutasjon i NPHS1 genet som koder for podocytproteinet nefrin).

I tidlige stadier er det vanskelig å differensiere FSGS og MC, da FSGS i tidlig fase kan se ut som MC, samt at forandringene ved FSGS er fokale og ikke nødvendigvis representert i en tilfeldig tatt nyrebiopsi.

Hovedfokuset i oppgaven blir en beskrivelse av pasienter med minimal change NS, men de andre typene vil også bli nevnt kort.

Begrepet "minimal change" brukes nærmest synonymt med steroid sensitivt nefrotisk syndrom. Dette gjøres til tross for at diagnosen i de fleste tilfellene ikke verifiseres med nyrebiopsi ettersom de aller fleste er steroidresponsive. Det er derfor hensiktsmessig å klassifisere pasientene i forhold til respons på steroidbehandling (14). En slik kategorisering kan også gi en bedre prognostisk pekepinn enn en initial nyrebiopsi.

Idiopatisk nefrotisk syndrom kan da defineres slik:

1. Steroid-sensitivt nefrotisk syndrom (SSNS), der proteinurien går raskt tilbake
2. Steroid-resistent nefrotisk syndrom (SRNS), der steroidbehandling ikke induserer remisjon. Det vil si at de ikke responderer på steroider (remisjon av proteinuri) innen 28 dager. (14)

Hvorfor har vi valgt oppgaven?

Vi har valgt å gjøre denne oppgaven for å få en oversikt over hva som kjennetegner barn med MC innlagt ved Ullevål og Rikshospitalet i tidsrommet 2000-2010. Tilsvarende oversikter ved nåværende Oslo Universitetssykehus er ikke undersøkt tidligere. Målet var å undersøke om pasientkarakteristika og sykdomsforløp hos pasientene med MC samsvarer med andre internasjonale studier. Vi ønsket også å få oversikt over hvilke andre diagnoser enn MC barna som var henvist med diagnosekode N04 Nefrotisk syndrom hadde.

Metoden er basert på retrospektiv gjennomgang av journaler, patologisvar og laboratoriesvar fra Rikshospitalet og Ullevål sykehus i denne tidsperioden.

En del av barna i dette materialet er primært henvist fra lokalsykehus til regionsykehus for å ta biopsi, ofte pga steroidresistens eller atypiske funn/forløp. Deler av pasientpopulasjonen ved universitetssykehusene er derfor et selektert utvalg som ofte ikke responderer på steroidbehandling. For å begrense oppgaven har vi valgt å konsentrere oss i hovedsak om SSNS (det vil si de med MC som biopsisvar og de som responderer på steroider). Vi vil i oppgaven omtale NS generelt, men MC NS vil bli vektlagt og få størst fokus. Data er tolket og oppgaven er forfattet i felleskap, artiklene er lest av begge, og dataene er lagt inn noe i felleskap, og noe hver for oss. Oppgaven er gjennomgående et resultat av godt samarbeid.

Hypoteser for patofysiologien til nefrotisk syndrom

Nefrotisk syndrom er en multifaktoriell lidelse og tiår med forskning på feltet har ledet til flere hypoteser som forsøker å forklare tilstanden. Disse hypotesene inkluderer tre interagerende mekanismer: Første hypotese postulerer at deregulerende mekanismer av gener som er med i modning- og differensieringsprosessen av lymfocytter, spesielt T-celler hos pasienter som er steroidsensitive, kan bidra til SSNS (8). Det er rapportert transkripsjonelle forskjeller i T-celler fra NS-pasienter i remisjon og uaffiserte pasienter; blant annet er det forskjellig ekspresjonsprofiler av proteinene som er involvert i reguleringen av apoptose og aktiveringen av transkripsjonsfaktoren NF- κ B. Det er også rapportert at pasienter med hyppige tilbakefall har økt aktivering- av NF- κ B i aktiv fase, mens NF- κ B er undertrykket i remisjon.

Den andre hypotesen baseres på at abnormaliteter av podocytproteiner kan lede til cytoskjelettmodifikasjoner som på sin side igjen bidrar til proteinuri. Tredje og siste hypotese er den epigenetiske hypotesen. Epigenese er studien av nedarvede modifikasjoner i genekspresjonen og fenotype som er forårsaket av andre mekanismer enn den underliggende DNAsekvensen. Hypotesen går her ut på at det skjer epigenome DNA-modifikasjoner i infiserte celler etter en viral infeksjon, dette enten gjennom en epigenetisk modifikasjon enten av cellene selv eller i selve viruset. (8)

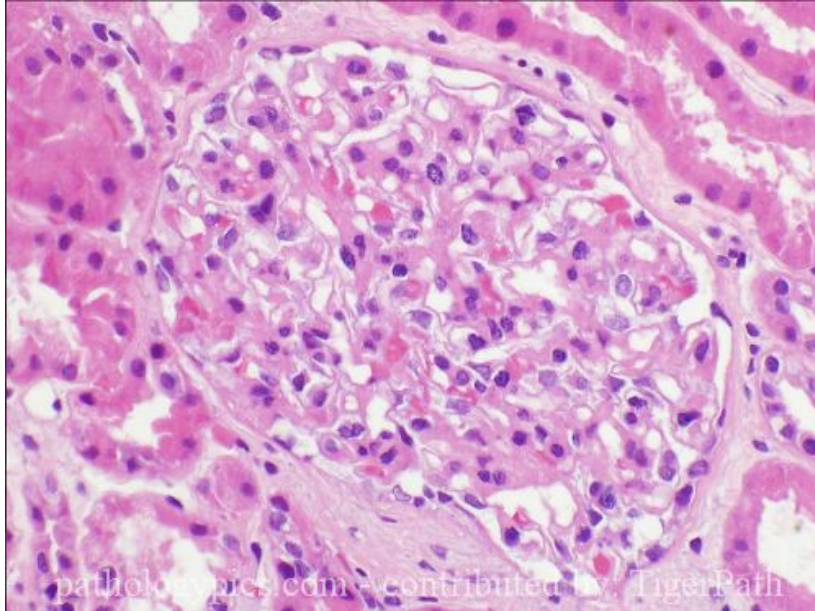
Minimal change type

En av de ledende hypotesene bak minimal change går på at utviklingen av minimal change er forårsaket av en dysfunksjon av T-cellerreguleringen . Det at immunosuppressiva kan medføre remisjon støtter disse teoriene, men de immunosuppressive virkestoffene kan også virke på andre celler enn immunceller, for eksempel podocytter. Det gjøres også studier i forsøk på å identifisere en sirkulerende faktor som kan endre den glomerulære filtrasjonsbarrieren og derav indusere proteinuri. Identifisering av dette kunne ha koblet observasjonene av immun dysregulering og podocyttdysfunksjon. (5)

Biopsifunn

Begrepet minimal change er en histologisk beskrivelse av glomeruli som er normale med normale kapillærvegger og normal cellularitet. Hos over 80% av pasientene vises ingen patologi i lysmikroskopi (42). Elektronmikroskopi kan avsløre oppsvulmede og

vakuoliserte epitelceller. Mild mesangial hypercellularitet kan noen ganger ses. Ultrastrukturelle endringer er alltid til stede, dette involverer generalisert fusjon av podocytffotprosesser samt mesangiale stilker. Endoteliale celler er ofte oppsvulmede (14).



Bilde 1 viser minimal change

Ved DMP ses også fotprosessfusjoner som ved MC, men det ses også mesangial hypercellularitet. Perifere kapillærvegger er normale og immunfluoriscens mikroskopi er negativ. (14)

Ved FSGS er de fokale endringene et typisk funn i lysmikroskopi. Sklerosering av glomeruli rammer kun enkelte glomeruli (fokalt), og disse viser en segmental sklerosering; det vil si at deler av glomeruli er normale. Det typiske er at skleroserte områder påvises hilusnært i glomeruli, men kan også finnes i kapillærslyngene nær urinpolen. En finner ofte nedslag av immunkomplekser som antas å være uspesifikke i de skleroserte områdene. Som ved MC finner man også fusjon av fotprosessene. (26)

Patogenesen bak proteinuri og hypoalbuminemi

Kapillærveggen i glomeruli består av tre strukturelle elementer som danner den selektive permeable barrieren: 1) Endotelceller skilt av fenestra, 2) den glomerulære basalmembranen som er dannet av et matrix nettverk, og 3) podocytter som er spesialiserte epitelceller. Podocytterne er koblet til hverandre via intradigiterende nettverk av slit diafragmaer, også kalt poremembran. Normalt blir proteiner med

størrelse som er lik og større enn albumin (69kd) ikke filtret. Filtreringen er avhengig av intakt integritet mellom slit diafragmaene, og skader eller sykdommer her kan endre silfunksjonen. Ved nefrotisk syndrom er glomeruli elektronmikroskopisk svært endret, og podocytene ser ut som om de er fusjonert sammen, og de får da et mer flatt utseende fremfor et fot-lignende utseende. Forstyrrelser i silfunksjonen skyldes sykdom eller skade som affiserer basalmembranen, spesielt ved skader hvor podocytene har sitt festepunkt, i poremembranen. Proteinmolekyler som nefrin og podocin i denne strukturen ser ut til å spille en rolle, og ved skader her, som ved minimal change forandringer, blir proteinlekkasjen og proteinurien ofte uttalt (8, 26).

Prevalens

Årlig insidens av NS hos barn i USA og Europa er estimert til 1-7 per 100.000 barn, med kumulativ prevalens på 16 per 100.000 barn (aldersgruppe ikke oppgitt i artikkelen) (1). Insidens for SSNS i pediatripopulasjonen er 2-7 per 100.000 barn (13).

Symptomer og funn

INS er klinisk definert som triaden av proteinuri ($>200\text{mg}/\text{mmol}$ kreatinin i spotprøve eller $>50\text{mg}/\text{kg}/\text{døgn}$), generalisert ødem og hypoalbuminemi ($<25\text{ g/l}$). (42). Noen har også hyperlipidemi inkludert i definisjonen. (24).

Diagnostisering av nefrotisk syndrom

Nefrotisk syndrom diagnostiseres ved å oppfylle to kriterier:

1. Proteinutskillelse i urinen $>50\text{mg}/\text{kg}/\text{dag}$ ($>200\text{mg}/\text{mmol}$ kreatinin spotprøve)
2. Hypoalbuminemi

Ødem og natriumretensjon er også en del av sykdomsbildet, men diagnosen stilles på bakgrunn av proteinuri og hypoalbuminemi.

Komplikasjoner

Det er først og fremst de med steroidresistent NS som får komplikasjoner som infeksjoner, tromboemboli, hypovolemiske kriser og kardiovaskulære komplikasjoner pga hyperlipidemi, akutt nyresvikt og anemi. (4)

I tillegg kommer behandlingsassosierte komplikasjoner som er et resultat av bivirkninger av medisineringsen. Vi diskuterer patofysiologien bak de ulike komplikasjonene i diskusjonsdelen.

Diagnostisere typer av NS

Majoriteten av barna som presenteres med nefrotisk syndrom har MC som underliggende funn og sykdommen går i remisjon på steroidbehandling i de fleste tilfellene (90%). Et resultat av dette er at empirisk steroidbehandling blir gitt de fleste barna som presenterer et NS-sykdomsbilde. Rundt 10% barn responderer ikke på steroidbehandlingen, 25-33% av disse er steroidresistente pga genmutasjon, og av de under 3 måneder er 100% genetiske (kongenitalt nefrotisk syndrom). Hos disse vil typisk alder for presentasjon, histologi og genotyping stille diagnosen.

Hos 50-60% av ikke-steroidresponderende barn forblir årsaken ukjent. Hos disse er de FSGS og MCvanligste histologiske diagnoser basert på nyrebiopsi. (23)

Indikasjon for biopsi

Det er sjelden indikasjon for nyrebiopsi før oppstart av steroidbehandling men kan være aktuelt ved følgende anledninger: Barn under 1 år, blanding av nefrotisk og nefrittisk syndrom (makroskopisk hematuri og proteinuri*), hos pasienter som er hypertensive, har lave komplementfaktornivåer (vedvarende lav C3), har progredierende nyresvikt og/eller når barnet ikke responderer på steroidbehandlingen. Det kan også være indikasjon for nyrebiopsi hos pasienter som får residiv før oppstart av alternativ terapi. (14)

* gjelder ikke ved post-streptokokkglomerulonefritt

Behandling

Mer enn 90% av pasientene som responderer på steroidterapi har minimal change type. De resterende 10% har hovedsakelig FSGS (22). I følge Up To Date artikkelen:

”Treatment of idiopathic nephrotic syndrom in children”, kan initial steroidbehandling gis uten forutgående biopsi, hvis følgende kriterier er oppfylt:

- 1: alder : eldre enn 1 år og yngre enn 10 år
- 2: ingen av følgende symptomer/ funn: hypertensjon, makroskopisk hematuri eller markert stigning i serum kreatinin.
- 3: normale komplementnivåer (C3 og C4).
- 4: ingen ekstra-renale symptomer som purpura eller sommerfuglutslett som ved SLE.

Initial behandling

Initial behandling med 60mg/m² (2mg/kg) prednisolon per dag i 6 uker, etterfulgt av prednison 40mg/m² (1,5mg/kg) annenhver dag i 6 uker (22). Protokollene kan variere noe mellom ulike land

Behandling ved første tilbakefall, eller ved sjeldne tilbakefall

Første tilbakefall defineres som >2+ på protein Ustix i 3 eller flere dager. Initialt skal urinen stixes 2 ganger i uka, og deretter ukentlig etter første episode (37), eller etter å ha vært i remisjon. (36) Ved tilbakefall er det behandling med prednisolon 2mg/kg per dag inntil Ustix protein er negativ eller 3 etterfølgende dager uten spor av protein på u-stix, etterfulgt av 1,5mg/kg (40mg/m²) prednisolon annenhver dag i 4 uker (22).

Behandling av hyppige tilbakefall

Hyppige tilbakefall defineres som:

- 2 eller flere tilbakefall de første 6 måneder etter debut
- 4 eller flere tilbakefall innenfor en periode på 12 måneder

Tilstanden defineres som steroidavhengig dersom tilbakefallene kommer under nedtrapping av steroider. (37) Behandling ved hyppige tilbakefall er med prednisolon 2mg/kg (60mg/m²) per dag inntil Ustix protein er negativ eller 3 etterfølgende dager med hvor u-stix protein er uten spor av protein, etterfulgt av 1,5mg/kg (40mg/m²) prednisolon annenhver dag i 4 uker, og deretter nedtrapping over 2 måneder med 0,5mg/kg annenhver dag. Steroidsparende medikamenter som cyklofosamid, cyklosporin/ tacrolimus og mykofenolat mofetil benyttes for å opprettholde remisjonen og dermed også redusere steroidtoksisiteten (22).

Steroid-avhengig NS

Steroid-avhengig NS er definert som to tilbakefall etter hverandre når steroidbehandlingen er annenhver dag, eller innen 14 dager etter endt behandling (36). Prednisolon er fortrukket behandling så lenge det ikke er fare for steroidtoksisitet (22).

Steroid-resistent NS

Steroid-resistent NS er definert som fravær av remisjon (tilbakegang av proteinuri) til tross for behandling med daglig prednisolon med dosen 2mg/kg/dag i 4 uker (36). Behandling her blir basert på histologiske funn ved nyrebiopsi. Tilleggsbehandling inkluderer ACE hemmere og støttebehandling med fokus på å håndtere komplikasjonene ved NS, som ødem, hypertensjon, infeksjon, dyslipidemi og

tromboembolisme. Ulike immunosuppressiva blir også forsøkt. Retningslinjene for behandling av steroidresistent nefrotisk syndrom (SRNS) (22):

- det anbefales å ta biopsi av SRNS for å vurdere underliggende histologisk årsak
- det anbefales å gjøre genetisk screening da det ved SRNS som er genetisk betinget ikke har effekt av immunosuppressiva, hos disse anbefales ACE-hemmere eller ARB behandling
- optimal behandling for ikke-genetisk SRNS er ikke kartlagt, men det anbefales en kombinasjon av syklosporin og prednisolon, hos dem som ikke responderer anbefales ACE-hemmere eller ARB (angiotensinreseptorblokker)

Prognose

Langtidsutsiktene for barn med SSNS er at 1/3 har bare ett anfall, går i endelig remisjon og er helt kurert etter behandlingen med steroider. 10-20% av barna opplever tilbakefall måneder etter endt behandling og vil være kurert etter 3-4 episoder som responderer på standard steroidbehandling. Resterende 40-50% av pasientene opplever hyppigere tilbakefall enten ved avsluttet behandling, "hyppige tilbakefall", eller når dosen steroider blir redusert, "steroidavhengige". Steroidavhengige har et lengre forløp, men med behandling er risikoen for kronisk nyresvikt minimal (14). Utfallet er i så måte basert på respons (28), også hos MC. Tarshish et al sin studie viste at prognosen var best hos steroidsensitive pasienter som ikke hadde tilbakefall første 6 måneder. Omtrent 75% var i remisjon under oppfølging og fikk svært sjelden tilbakefall. Bare 4% hadde hyppige tilbakefall. 95% av barna med MC ble bra, bare 4-5% døde av komplikasjoner eller progredierte til endestadiet av nyrelidelsen. Pasienter med peristerende proteinuri etter 8 uker med steroidbehandling(steroidresistente), hadde 21% risiko for å progrediere til endestadiet av nyrelidelsen (28), avhengig av underliggende etiologi.

Metode

Retrospektiv gjennomgang av 144 pasientjournaler fra Rikshospitalet og Ullevål sykehus 2000-2010 hos barn mellom 0-16 år. Totalt 180 pasienter med ICD-10 kode N04 ble gjennomgått i aktuelle tidsrom, 144 pasienter var under 16 år og ble inkludert. Undergrupper i ICD-10 N04 er:

- .0 Mindre glomerulær abnomitet – "minimal change lesion"
- .1 Fokal og segmentell glomerulusskade
- .2 Diffus membranøs glomerulonefritt
- .3 Diffus mesangiell proliferativ glomerulonefritt
- .4 Diffus mesangiokapillær glomerulonefritt
- .5 "Dense deposit disease"
- .7 Diffus halvmåne-glomerulonefritt
- .8 Annet
- .9 Uspesifisert

Inklusjonskriterier

Barn under 16 år, biopsi med minimal change type forandringer og steroidsensitive er også inkludert selv om det ikke er tatt biopsi. Et annet kriterie var at det eksisterte tilstrekkelige data i journalen til den enkelte pasient i forhold til de variablene vi har valgt å undersøke, der et minimum har vært at debutdata har vært å oppdrive. Debutdata er her definert som dato for symptomdebut, dato for diagnose og behandlingsstart, blodprøver og ustix ved første legebek.

Eksklusjonskriterier

Vi ekskluderte dobbelregistrerte, det var 14 duplikater. Vi har valgt å gjøre en oppgave på MC nefrotisk syndrom og har i oppgaven ikke vektlagt de med andre typer nefrotisk syndrom, de med annen type nyrepatologi eller andre sykdommer som ble registrert i ICD- koden N04. Dette har ofte blitt oppdaget etter hvert i sykdomsforløpet, slik at de kommer inn med mistanke om NS, men får etter hvert en annen diagnose. Noen var feilregistrerte og hadde helt andre tilstander enn NS. 32 pasienter ble ekskludert fordi debutdata ikke var å oppdrive og vår tidsramme for oppgaven ikke tillot oss å oppspore

journaldata hos lokalsykehus eller fastlege. Vi kan ikke fastslå om disse 32 pasientene hadde tilsvarende karakteristika som de inkluderte. Dette frafallet kan således være en feilkilde i vår oppgave.

SPSS

Vi har registrert de ulike variabler i SPSS Statistics version 20. SPSS har blitt brukt til å få en oversikt over dataene og gjøre analyser av data; lage histogrammer og boxplot og til å beregne gjennomsnitt, median og spredning.

Variablene

Datoer

Fødselsdato, dato for debut, dato for diagnose, dato for steroidbehandling og dato for endelig remisjon var datoer vi registrerte i beregningen av alder for debut av NS, tidsrom mellom debut og diagnose, mellom debut og steroidbehandling, og mellom debut og endelig remisjon. Dato for debut er her definert som dato for første legebesøk eller foreldres første notering av symptomdebut (ødemer). Dato for diagnose er her første gang NS blir satt som diagnose i journalen, både som mistanke og som konstatert ved angitte kriterier. Dato for start av steroidbehandling er satt til første gang steroider blir gitt for behandling av NS. Dato for endelig remisjon er her enten første remisjon, men ved tilbakefall etter første remisjon, er også dato for siste oppgitte remisjon notert. Denne dato vil innebære et visst moment av usikkerhet da det kan ha vært tilbakefall etter endelig remisjon, som da ikke er notert i Rikshospitalets eller UUS journalsystem, men i pasientens journal ved et lokalsykehus eller hos fastlegen.

Pasientdata

Kjønn er notert da tidligere studier har vist overvekt av gutter med NS og SSNS (19). Høyde og vekt ved diagnose og ett år etter var noe vi ønsket å se på initialt, da vi ønsket å se på BMI initialt, vekst- og BMI-utvikling hos pasienter med denne lidelsen. Vi ønsket å se på dette for å avdekke en eventuell vekststagnasjon som følge av NS. Høyde og vekt var notert på noen få pasienter ved diagnose, men det fantes ingen journaldata om dette ett år etter ettersom de fleste var overført til sitt lokalsykehus uten videre oppfølging ved RH og Ullevål. Det ble derfor for få data på høyde og vekt til at vi fikk gjort beregninger på dette. Vi ønsket videre å se på etnisitet, da studier har vist overvekt av asiater(3). Etnisitet grupperte vi på følgende måte; kaukasere, asiater og afrikanere.

Kaukasere var barn med foreldre som var etnisk norske og en med polske foreldre, asiater var barn med foreldre fra Iran, Irak, Bangladesh, India, Tyrkia, Thailand, Japan og Sri-Lanka, og afrikanere barn med foreldre fra Somalia.

Prøver og biopsier

Data fra prøver og biopsier ble registrert fra journal, laboratoriesvar og patologisvar. Proteinuri og hypoalbuminemi er hovedfunn ved NS. Vi har registrert utslag på u-stix (proteinuri 0-4+, erytrocytter 0-4+) oppgitt i journalen ved diagnosetidspunkt. I de senere årene har det også blitt vanligere å bruke protein/kreatinin ratio i spot-urin som et mål på proteinuri. Dette er mer nøyaktig enn u-stix hvis proteinutslag er uavhengig av hydreringstilstand, men var lite brukt de første årene av studieperioden.

Videre ønsket vi å se på utviklingen av albumverdiene (g/L). Vi registrerte albumin ved debut, ved diagnose, 6 uker etter diagnose, og ved remisjon. Albumin ved debut er her første albuminverdi som er nedskrevet i journalen, eventuelt notert direkte fra labsvar der det var mulig, oftest tatt ved innkomst. Albumin ved diagnose er verdien som er journalført nærmest diagnosetidspunkt, eventuelt tatt nærmest diagnosetidspunkt dersom det ble funnet i labsvar. Laveste verdi er den laveste verdien av albumin som har vært å finne i hele sykdomsforløpet, da enten i journal eller labsvar. Albumin ved remisjon er bare journalført hos 3 av pasientene, og albumin etter 6 uker er ikke journalført på noen. Hovedvekten av albuminverdiene som var å oppdrive var fra rundt diagnosetidspunkt, vi fikk derfor ikke sett på utviklingen som vi initialt ønsket.

Av andre verdier vi ønsket å se nærmere på var natrium ved diagnose, kalium ved diagnose, kreatinin ved diagnose og PK (protein/kreatinin ratio). Natrium og kaliumverdier var notert hos majoriteten, kreatinin hos noen og PK ratio hos bare noen få. Blodtrykk ved debut var også noe vi ønsket å notere da blodtrykk er noe som kan affiseres av selve lidelsen; både hypertensjon og hypotensjon, og senere hypertensjon som komplikasjon av behandling. Der hvor biopsi var tatt, er patologens mest sannsynlige diagnose benyttet, og der det forelå flere svar, er biopsisvar av nyeste dato benyttet.

Sykdomsforløp

I forhold til sykdomsforløpet ønsket vi å se på om pasientene hadde hatt en forutgående sykdom før debut av nefrotisk syndrom og i så fall hvilken type forutgående sykdom. Dette fordi studier har postulert at forutgående sykdommer kan være assosiert med

nefrotisk syndrom (14). Forutgående sykdom er da notert som den sykdom eller det symptomet pasienten har hatt i dagene eller ukene før debut av sitt nefrotiske syndrom. Vi klarte ikke å definere dette tidsrommet før debuten mer presist fordi dette ikke var mulig ut i fra hvordan journalføringen var gjort. Men i hovedsak dreide dette seg om dager til uker før debut, der dette var oppgitt. I registreringen av de ulike forutgående sykdommene kan nevnes at øvre luftveisinfeksjon her er en fellesbetegnelse på det som i journalene het halsbetennelse, forkjølelse og øvre luftveisinfeksjon. De resterende betegnelser er samme som i journal.

Videre ønsket vi å se på hvorvidt pasienten gikk i remisjon, som her er definert som fravær av proteinuri etter 4 uker med steroidbehandling.

Vi ønsket også å se på hvorvidt pasientene hadde tilbakefall eller ikke og antall tilbakefall. Vi har ikke pålitelige tall på hvor mange tilbakefall de hadde, dette fordi data manglet, det vil si at pasientene hovedsakelig ble fulgt av fastlege eller ved sitt lokale sykehus. Det ble da i stedet bare registrert om pasienten har oppnådd komplett remisjon eller ikke. Når det gjelder respons på behandling registrerte vi om pasienten responderte på steroidbehandling eller ikke. Både tilbakefall og respons på steroider er interessante i forhold til prognosen for den aktuelle pasient. Tilbakefall og respons på steroider ble definert ut i fra legens journalføring av dette. Til slutt så vi på om pasientene fikk komplikasjoner som følge av det nefrotiske syndromet eller av behandlingen av lidelsen. Der komplikasjoner var tilstede, registrerte vi hvilken type komplikasjon de hadde.

Behandling

Behandlingsstrategi i forhold til nefrotisk syndrom ble notert som dose steroider i mg, mg/kg/døgn, eller som "høydose" eller "standarddose". Ved de to sistnevnte har vi antatt at dosen er 60mg/m². Videre har vi notert hvorvidt pasienten har fått andre medikamenter enn prednisolon i behandling av selve lidelsen, om pasienten har fått diuretikabehandling eller ikke, og om pasienten har fått albumin 20% etterfulgt av furosemidbehandling eller ikke (aktuelt ved store ødemer eller hypotensjon). I forhold til hypertensjon har vi sett på om pasienten hadde behandlingskrevende hypertensjon eller ikke.

Beregning av variabler

Debutalder for barn med minimal change forandringer eller respons på steroidbehandling ble beregnet med "Date and Time Wizard" i SPSS. Tidspunkt for debut subtrahert med fødselsdato. Tiden ble kalkulert i dager og deretter dividert på 365,25 for å få alder i år med desimaler. "Tid mellom debut og diagnose" og "Tid mellom debut og behandlingsstart" ble beregnet på samme måte som debutalder, men tiden ble presentert i dager. Histogrammer ble laget ved hjelp av "Analyze", "Descriptive Statistics" og "Frequencies". Boxplot ble laget ved hjelp av "Graphs", "Legacy Dialogs" og "Boxplot".

Litteratursøk

Vi har gjort litteratursøk i McMasterPlus, PubMed, UpToDate for å sammeligne med de resultatene vi fant. Vi har brukt følgende søkeord:

- a. Nephrotic syndrome
- b. Nephrotic syndrome children
- c. Minimal change nephrotic syndrome
- d. Minimal change nephrotic syndrome children
- e. Minimal change disease
- f. Minimal change disease children
- g. Minimal change preceding disease
- h. Hyperlipidemi nephrotic syndrome
- i. Complications nephrotic syndrome
- j. Definitions relapse nephrotic syndrome
- k. Cost benefit biopsy minimal change

Resultater

Inkluderte

Det var registrert 180 pasienter i Rikshospitalets og UUS sine lister på ICD-10 koden N04 som er nefrotisk syndrom. Av disse ble 144 pasienter inkludert på alder, det vil si fra 0-16 år. Av 144 pasientjournaler ble ytterligere 97 ekskludert fordi de enten var duplikat (N=14), hadde svært mangelfulle journaldata (n=32) eller hadde en annen diagnose enn MC som debuterte med NS (n= 51, tabell1).

18 pasienter hadde biopsisvar som viste MC forandringer, 29 pasienter responderte på steroidbehandlingen, og har dermed fått diagnosen MC uten biopsi. Det vil si at vi har inkludert 47 pasienter i oppgaven.

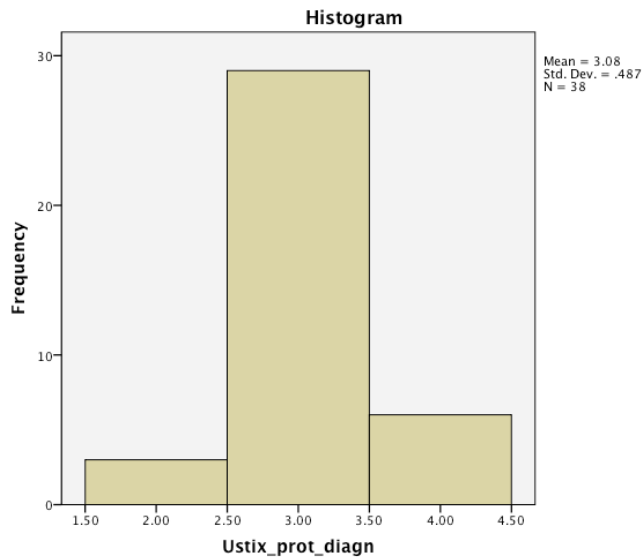
Hvilken diagnose ble de innlagt med og hvilken diagnose fikk de ved utreise?

Alle de 47 pasientene ble innlagt under ICD-10 koden N04, nefrotisk syndrom. Som nevnt over hadde 18 biopsi forenlig med MC forandringer, og 29 inkludert som MC på bakgrunn av respons på behandling. Tabell 1:

Antall	Type
9	Membranoproliferativ glomerulonefritt (MPGN)
7	Fokal segmental glomerulosklerose (FSGS)
5	Finsk NS
3	Danys Drash-syndrom
12	Glomerulonefritt (annen enn MPGN)
2	Halvmånefritt
1	Henoch-Schönlein purpura
1	Potters Syndrom
1	Pyelonefritt
2	Nyretransplanterte barn
1	Ulcerøs colitt
1	Wilms tumor
1	Nevroblastom
1	Prematur med flere anomalier
1	Ukjent syndrom og mikrocefali
1	Lymfadenitt
1	Medfødt toxoplasmose
1	Biopsi var uten patologi

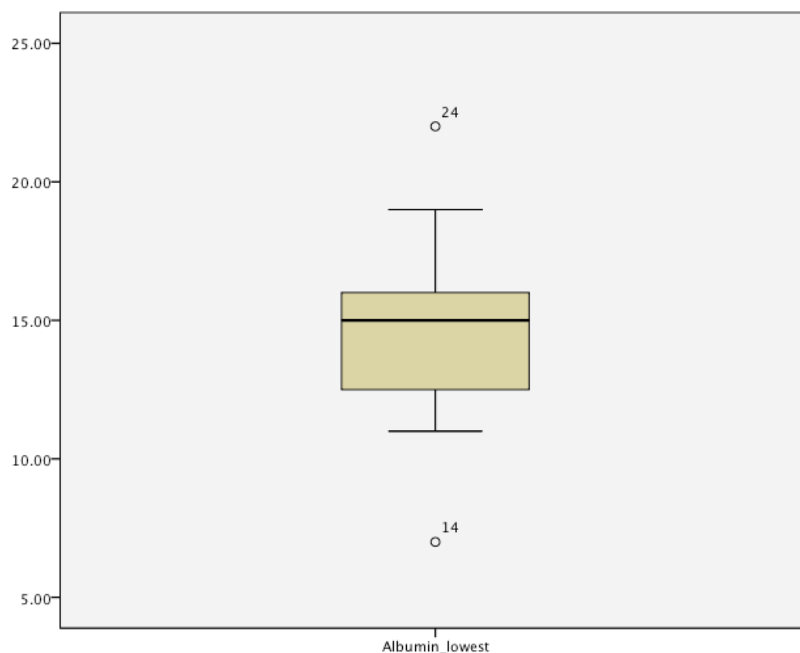
Tabell 1 viser diagnosen til pasienter som ble henvist med nefrotisk syndrom, men som hadde annen underliggende etiologi enn MC, og derfor ikke er undersøkt nærmere i denne oppgaven.

Proteinuri



Figur 1 viser at av de 39 pasienter hvor det var gjort u-stix ved innkomst hadde 7,9% 2+ utslag på protein, 76,3% hadde 3+ og 15,8% hadde 4+ utslag på protein. 93.1% hadde > 3-4+ på u-stix

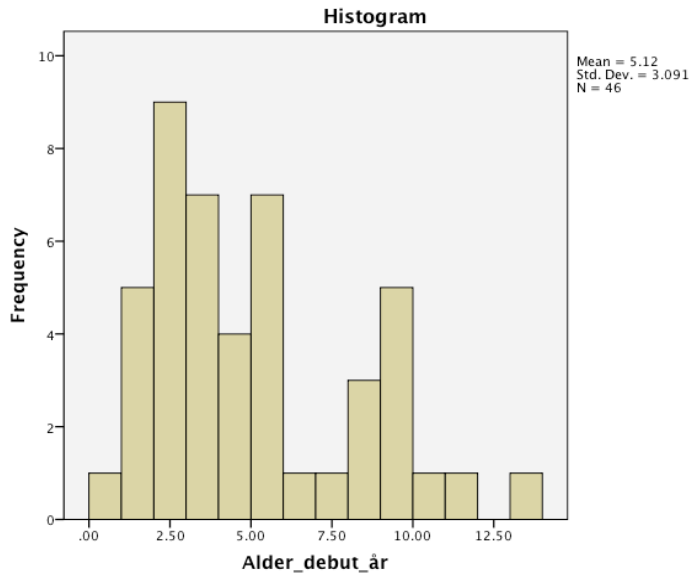
Laveste albuminverdi



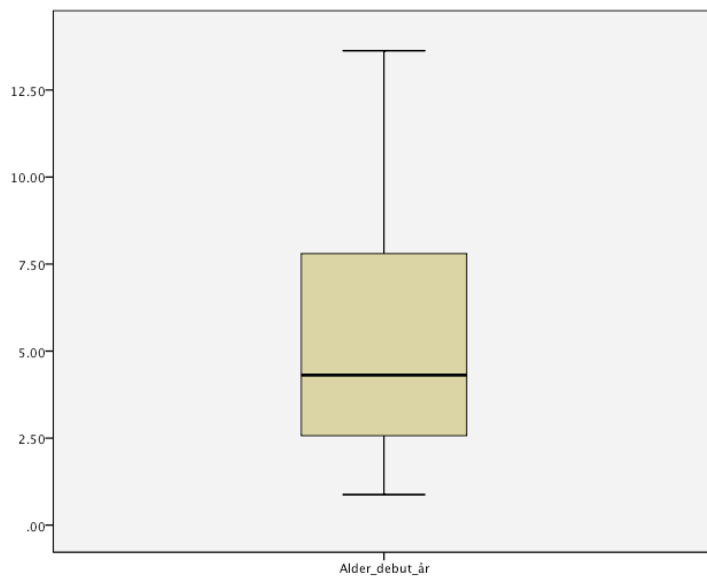
Figur 2 viser laveste målte albumin hos inkluderte, median er 15 (7-22).

Alle hadde albuminverdi $< 25\text{g/L}$, en hadde lavere enn 10, 10 pasienter hadde verdi mellom 10 og 15, og 15 pasienter hadde verdi mellom 15 og 25.

Alder ved debut



Figur 3. Gjennomsnittlig alder i blant barna med minimal change er blant de 47 inkluderte beregnet til 5,12 år . Boxplot , figur 4, under viser median alder er 4.3094 (0.88-13.63) år. Dato for debut mangler på en pasient, derav er dataene beregnet på 46 av de inkluderte.



Kjønnfordeling

Vår oppgave viser at 33 gutter og 14 jenter har MC. Dette viser en andel av gutter på 70,2% av alle inkluderte, som gir et forholdstall på 2,35:1 av gutter:jenter.

Etnisitet

Fordelingen av etnisk opphav hos barna med MC: Tjuefire var kaukasere (52.3%), 18 asiater (40.9%) og 3 afrikanere (6.8%).

Forutgående sykdom

Fordelingen av forutgående sykdom kort tid før debut av nefrotisk syndrom er som følger: Tjueåtte pasienter (70,7% ved n=41) hadde vært syke forut før utbrudd av NS. Av de 28 pasientene med forutgående sykdommer hadde 13 øvre luftveisinfeksjon, 7 gastroenteritt, 3 vannkopper, 2 astma, 1 feber, 1 med øyeinfeksjon og 1 diabetes mellitus.

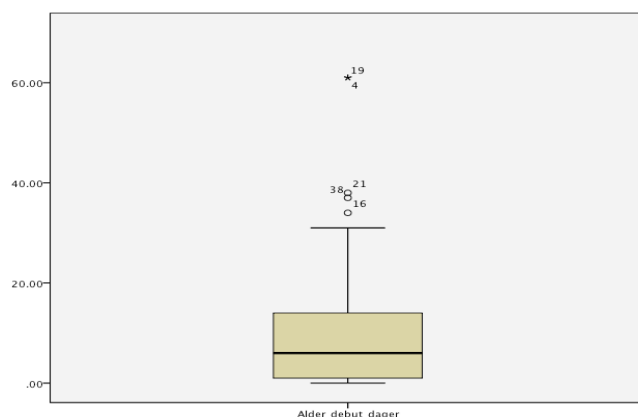
Remisjon

Av 47 pasienter med antatt eller biopsiverifisert MC gikk 45 i remisjon (95.7 %). Kun n=2 gikk ikke i remisjon. Disse to fikk diagnosen MC etter biopsi, men det kan ikke utelukkes at de hadde noe annet, siden det fullstendige sykdomsforløpet til disse pasientene ikke var beskrevet i journalen.

Tilbakefall

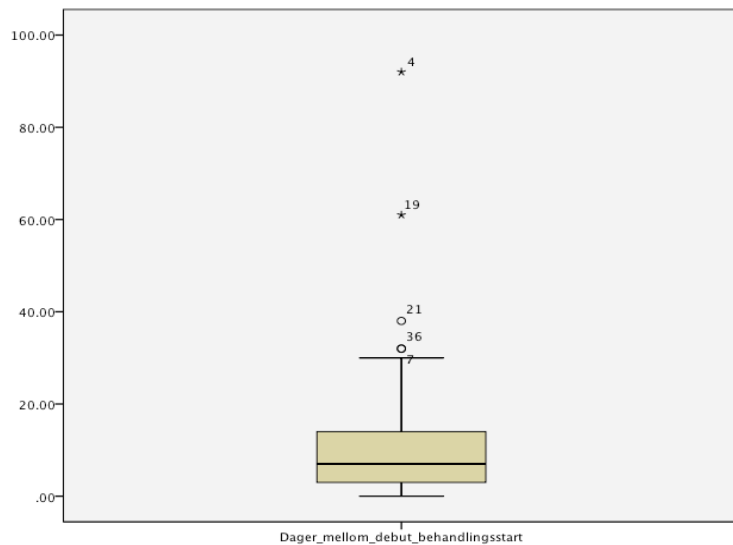
Av 39 pasienter hvor opplysninger var tilgjengelige, hadde 31 tilbakefall (79,5%).

Tid mellom debut og diagnose



Boxplot, figur 5, viser her at median tid fra debut til diagnose er på 6 dager (0-61).

Tid mellom debut og behandlingsstart



Gjennomsnittstiden mellom debut og behandlingsstart er 11,7 dager, og av boxplot, figur 6, ser vi at median er 7 dager (0-92).

Sykehusfordeling

Sykehusfordelingen blant inkluderte var 31 pasienter henvist Ullevål sykehus (66%) og 16 pasienter(34%) innlagt Rikshospitalet. Av de opprinnelige 144 pasienter med ICD-10 diagnosen N04, var 76(53%) henvist Ullevål sykehus og 68 (47%) henvist til Rikshospitalet.

Komplikasjoner

Av komplikasjoner hos de 47 pasientene med MC som ble inkludert i vår oppgave, fikk 5 pasienter behandlingskrevende hypertensjon, 1 fikk pleuravæske og 1 fikk diabetes mellitus (DM).

Diskusjon

Våre hovedfunn hos pasienter med minimal change type nefrotisk syndrom henvist til Rikshospitalet og Ullevål sykehus i perioden 2000-2010 er som følger: 93.1% av pasientene hadde > 3-4+ i utslag på protein på u-stix ved debut, medianverdi for hypoalbuminemi var 15g/L(7-22), median alder er 4,3 (0,88 – 13,63)år. Sytti prosent av av pasientene vi registrerte var gutter og etnisitetsfordelingen var: 52,3% kaukasere, 40,9% asiater og 6,8% afrikanere. Av våre pasienter hadde 70,7% forutgående sykdom, 95,7% gikk i remisjon og 79.5 % hadde tilbakefall

Proteinuri

Proteinuri er hovedfunn og hovedårsaken til alle komplikasjonene hos pasienter med NS, og våre funn var at 93.1% hadde >3-4+ på protein (u-stix) ved debut av sykdommen. Internasjonale retningslinjer har som kriterie ved debut av NS at u-stix skal ha et utslag på 3+ eller 4+ for at proteinuri skal foreligge som en del av det nefrotiske syndromet. (14)

Hypoalbuminemi

Hypoalbuminemi er både et funn og en komplikasjon til nefrotisk syndrom. I følge Niaudet og Boyer (14), faller albuminkonsentrasjonen i blodet ofte under 20 g/l, og kan bli mindre enn 10 g/l hos barn med idiopatisk nefrotisk syndrom. Dette er helt i tråd med hva vi har funnet. Av figur 2 som viser laveste målte albumin hos inkluderte, kan vi se at den gjennomsnittlige albuminverdien er 14,54g/L (+/- 2,925) og median 15g/L(7-22).

Alder

Alder ved debut ble i denne oppgaven beregnet til gjennomsnittlig 5,12 med standard avvik på 3,1 og median er 4.3 (0.9-13.6 år) . Sinha et al fant at gjennomsnittsalder for debut var 4.1 år ± 2.9, (43) for barn i Nord India med SSNS. Denne oppgaven tar nettopp for seg steroidsensitive NS, og en annen studie på steroidsensitiv NS har funnet at 70% av MC pasientene er under 5 år (6). Disse studiene støtter dermed våre funn.

Svakhet ved vår beregning av debutalder er at debut er regnet som første legebesøk i forbindelse med nefrotisk syndrom eller første registrerte symptomer. Svakheten ligger da i både hva foreldre og pasient husker av symptomstart, og hva mottakende lege

husker å spørre om og hva som blir journalført, men antas å spille en mindre rolle da avviket sannsynligvis dreier seg om dager til uker.

Kjønn

Kjønnsfordelingen har en ratio på 2,35:1 mellom gutter:jenter, det vil 70,2% gutter. En studie av minimal change nefropati fant et forholdstall på 13:9, som omregnet er 1,44:1 (19). Dette viser at ved MC henvist til Ullevål og Rikshospitalet, er gutter i overvekt i forhold til jenter, sammenfallende med hva andre studier har funnet (19).

Etnisitet

Våre resultater viser at etnisitetsfordelingen er 52,3% kaukasere, 40,9% asiater og 6,8% afrikanere.

Flere studier har vist at steroidresponsivt nefrotisk syndrom er mer vanlig hos de med asiatiske opphav enn hos kaukasere. (3, 27). I en studie fra Storbritannia (27) fant man en insidens på 7.4 per 100000 personår blant sør-asiater, mens de som ikke hadde sør-asiatiske opphav hadde en insidens på 1.6 per 100000 personår. I denne studien hadde tjue prosent sør-asiatiske etnisitet, mens de resterende 121 (71 %) barna hadde annen etnisitet (27). Dette var en populasjonsbasert kohort-studie som ble gjennomført fra 1987-1998 i Yorkshire, UK. Sør-asiater er her definert som barn fra Pakistan, Bangladesh, India.

I vår oppgave grupperer vi barna som asiater, kaukasere og afrikanere: barn med foreldre fra Iran, Irak, Bangladesh, Tyrkia, Thailand, Sri-Lanka, India og Japan har blitt definert som asiater. Siden vi har definert asiater med et videre begrep, kan man ikke sammenligne funnene direkte, men fastslå at funnene peker i samme retning: nemlig at nefrotisk syndrom ser ut til å forekomme hyppigere hos barn med asiatiske etnisitet.

Vår oppgave viser at asiater henvises oftere med MCNS-diagnosen. Som omtalt tidligere i oppgaven, er det et selektert utvalg av barn med MC som henvises til Rikshospitalet og Ullevål. Det er dermed usikkert om etnisitetsforholdet vi har funnet er representativt for MCNS i Norge. Kan det være compliancevansker som gjør at asiater henvises oftere? At de ikke responderer på steroider inne 28 dager fordi de ikke har tatt medisinene på forskriftsmessig måte pga kulturforskjeller, språkvansker? Eller har de oftere mer kompliserte forløp, og dermed henvises oftere? Dette kan være interessant å undersøke nærmere i en representativ studie.

Forutgående sykdom

Vi registrerte forutgående sykdom hos pasientene kort tid før debut av nefrotisk syndrom. 70,7% hadde forutgående sykdom. Ved idiopatisk nefrotisk syndrom er flere agens og tilstander mistenkt å ha en assosiasjon med lidelsen, dette i form av infeksjoner, medikamenter, allergi, vaksinasjoner og andre maligniteter (14). Det er også postulert at både MC og FSGS er en konsekvens av immunfaktorer, nærmere bestemt en dyfunksjon T-celle reguleringen. Evidens på dette er vist av det faktum at immunosuppressiva som kortikosteroider, cyclosporin og alkylende medikamenter kan gi remisjon av NS. MC er assosiert med Hodgkins lymfom, thymom, T-cellelymfom og atopi (5). Men det er fremdeles usikkert hvorvidt MC er assosiert med allergi da insidensen av allergi øker mens insidens av MC holder seg stabil (6). Forutgående luftveisinfeksjon er derimot assosiert med steroidsensitiv NS (SSNS), og det er fremsatt en hypotese om at SSNS kan være en ervervet nyrelidelse (8). Våre data viser overvekt av forutgående sykdom i form av infeksjon. Svakheter ved registreringen av forutgående sykdom ligger hovedsakelig i at den er basert på foreldrenes hukommelse og hvorvidt behandlende lege har spurt om og journalført dette.

Remisjon

Av 47 pasienter gikk 45 i remisjon, 2 gikk ikke i remisjon. Å gå i remisjon er i denne oppgaven definert som fravær av proteinuri etter 4 uker med steroidbehandling. Den ene pasienten som ikke gikk i remisjon gikk i full remisjon 3,5 måned etter behandlingsstart uten tilbakefall, den andre pasienten som ikke gikk i remisjon hadde biopsisvar som tilsa minimal change forandringer, men patologen var likevel usikker. Svakheter i denne registreringen er at remisjon noen ganger er registrert i etterkant på pasienter der det i journalen står at pasienten er i remisjon, som gjør at det ikke er mulig å beregne behandlingstid i forhold til hva som er notert i journal. Man kan da ikke være sikker på at remisjon skjedde i henhold til kriteriene på <4 uker.

Tilbakefall

Tilbakefall, 80-90% av steroidresponsive pasienter vil oppleve ett eller flere tilbakefall (28-30). I denne oppgaven fant vi at 79.5 % av pasientene hadde tilbakefall. Andelen, som samsvarer bra med internasjonale tall, må likevel tolkes med forsiktighet da flere av pasientene som er henvist Rikshospitalet og Ullevål kan tilhøre andre sykehus i Norge og derfor oppsøker nærmeste sykehus ved tilbakefall. Dette gjør at tilbakefallet ikke

alltid blir registrert i Rikshospitalets eller UUS sine journaler- og kan gjøre at andelen underestimeres.

Komplikasjoner

Det finnes lite litteratur som beskriver komplikasjoner ved MC spesielt, det slås bare fast at komplikasjonene er få og mildere enn ved de andre typene av NS (4). Ødem er et kriterie og når uttalt er det en vanlig komplikasjon ved MC og ved de andre typene NS. Vi har ikke registrert ødem som en komplikasjon ved NS i vårt datamateriale, men tatt det for gitt at dette er tilstede. (9, 24).

Årsakene til ødemutvikling diskuteres stadig, den tradisjonelle hypotesen er at ødem er forårsaket av økt glomerulær permeabilitet og hypoalbuminemi, som resulterer i redusert plasma onkotisk trykk og funksjonell hypovolemi. Dette stimulerer til sekundær natriumretensjon i nyrene via renin-angiotensin-aldosteron systemet. (4) Andre studier vektlegger natriumretensjon som årsak: hypotesen er at økt natriumreabsorpsjon i samlerørene pga av en ukontrollert aktivisering av epiteliale natriumkanaler (ENaC) fører til natriumretensjon. Dette støttes av at når pasienten går i remisjon, tilkommer en økt natriurese og ødemene går tilbake. (24)

Det er først og fremst de med steroidresistent NS som får komplikasjoner som infeksjoner, tromboemboli, hypovolemiske kriser, kardiovaskulære komplikasjoner pga hyperlipidemi, akutt nyresvikt og anemi. .

Årsak til økt infeksjonsfare er tap av bl.a IgG, faktor B og faktor I pga proteintapet i nyrene. (4)

Økt risiko for tromboembolisme kan komme av tap av proteiner som er involvert i inhibasjonen av systemisk hemostase, økt syntese av protrombotiske faktorer eller ved lokal aktivisering av det glomerulære hemostasesystemet. (31).

Det er liten risiko for kardiovaskulær sykdom hos barn med MCNS som er responsive på kortikosteroider fordi hyperlipidemien er intermitterende og av kort varighet. (33)

VeryLowDensityLipoprotein og LowDensityLipoprotein, lipoprotein a og triglyserider er elevert hos barn med langvarig og hyppig tilbakevendende NS. (38) Dette kan gi økt risiko for å utvikle aterosklerose på lang sikt selv om det foreløpig ikke finnes studier på dette.

De økte nivåene av lipider blir delvis trigget av reduksjonen i plasma onkotisk trykk, og alvorligheten av hyperlipidemien er nært og inverst relatert til fallet i det onkotiske trykket. (39). Lavt onkotisk trykk stimulerer hepatisk gentranskripsjon av apoprotein B, (40) og dermed til økte lipidnivåer i plasma. Nedsatt katabolisme av LDL kan også spille en rolle for utviklingen av hyperlipidemien. (41). Årsaken til fall i onkotisk trykk ved NS er som kjent albumintapet, og hyperkolesterolemien hos NS- barn er sterkt korrelert med graden av hypoalbuminemi. (32)

Spontan eller medikamentindusert bedring av det nefrotiske syndromet reverserer hyperlipidemien. (38), (39).

Både hypovolemiske kriser og akutt nyresvikt kan forekomme ved massiv proteinuri og sterkt nedsatt albuminnivå fordi dette kan gi sirkulatorisk kollaps. (4)

I tillegg kommer behandlingsassosierte komplikasjoner som er et resultat av steroidbruk over lang tid eller bivirkninger av cyclophosphamide- og cyclosporinbruk. Disse komplikasjonene inkluderer cushingoid utseende, dyslipidemi og adferdsforandringer ses oftest i praksis, men overvekt, vekstretardasjon, hypertensjon, osteoporose, katarakt, forstyrret glukosemetabolisme, komplikasjoner pga benmargssuppresjon, redusert nyrefunksjon, hirsutisme, hyperkalemi med mer kan også forekomme. (4)

Av komplikasjoner hos de 47 pasientene som ble inkludert i vår oppgave, fikk 5 pasienter behandlingskrevende hypertensjon, 1 fikk pleuravæske og 1 fikk DM.

Av de fem som fikk behandlingskrevende hypertensjon i vår oppgave gikk ingen i endelig remisjon. Disse var steroidavhengige, og hypertensjonen er sannsynligvis et resultat av steroidbehandlingen.

Den ene som fikk DM kan man også anta at fikk dette pga langvarig steroidbruk, og dette er også anført som årsak i journalen til denne pasienten.

Den ene med pleuravæske kan ha fått dette på grunn av hypoalbuminemi, og dette blir dermed en sykdomsassosiert komplikasjon.

De pasientene vi inkluderte i vår oppgave kan ha hatt komplikasjoner som ikke har blitt registrert i journalene. Dette kan være fordi komplikasjonene er oppstått etter utskrivelse fra Rikshospitalet eller UUS, og derav er registrert på annet sykehus eller fastlege. Det kan også hende at det ikke har blitt satt i sammenheng med det nefrotiske syndromet.

Konklusjon

Hensikten med oppgaven var å få en oversikt over hva som kjennetegner barn med MC innlagt ved Ullevål og Rikshospitalet i tidsrommet 2000-2010. Tilsvarende oversikter ved nåværende Oslo Universitetssykehus er ikke gjort tidligere. Vi har undersøkt om pasientkarakteristika og sykdomsforløp hos pasientene med MC samsvarer med andre internasjonale studier. Vi ønsket også å få oversikt over hvilke andre diagnoser enn MC barna som var henvist med diagnosekode N04 Nefrotisk syndrom sto igjen med etter utredning.

Metoden som ble brukt var retrospektiv journalgjennomgang. Barna som er henvist til respektive sykehus er et selektert utvalg, da de oftest er henvist hit på grunn av manglende respons på behandling eller atypisk forløp. For pasienter i Oslo sentrum, Groruddalen og Bærum er (var) Ullevål Sykehus og Rikshospitalet lokalsykehus i denne tidsperioden. Disse områdene vil derfor også representere pasienter med nyoppdaget NS. Vi ønsket også å se på sykdomsforløpet i form av vekstutvikling, albuminverdier, hvorvidt de gikk i remisjon, hadde tilbakefall og komplikasjoner. Flere av momentene i oppgaven falt fra underveis på grunn av manglende data, enten fordi de ikke var å oppdrive, fordi de ikke var tatt prøver for, spurt etter og dermed ikke journalført. For eksempel kunne det vært interessant å se på tid til remisjon av MC ved bruk av Kaplan Meyer plot; dette var imidlertid ikke mulig pga datakildene (journalene) ikke anga datoer for debut eller første remisjon i de fleste tilfellene, noe som er en forutsetning for å lage en tidslinje og analyse vha Kaplan Meyer plot. Noe av journalføringen kan vel også kritiseres da det noen ganger benyttes ord i stedet for tall, som for eksempel at et blodtrykk er "fint", en pasient har "proteinuri", eller at behandlingsdose er "standard", alle disse gir et visst moment av usikkerhet. Men det gjør også at vi to som har jobbet med oppgaven har lært betydningen av nøyaktig og fullstendig journalføring, og at retrospektive studier er beheftet med mye usikkerhet. Det at barna også oftest er henvist fra andre sykehus i helse sørøst, gjør at journalen på den enkelte pasient sjelden var komplett verken ved debut eller under den videre oppfølging når pasienten ble tilbakeført til sitt lokalsykehus. Det var derfor vanskelig å få et fullstendig sykdomsbilde av hele forløpet på mange av pasientene. Dette gjorde at oppgaven tok en annen form underveis, og fokuset ble minimal change type nefrotisk syndrom hvor vi kartla data og sammenlignet med internasjonale studier på barn med NS.

Selv om datamaterialet vårt er lite kan det benyttes til å beskrive hovedtrekk hos pasienter med minimal change type nefrotisk syndrom henvist til Rikshospitalet og Ullevål sykehus.

Vi kan si at resultatene våre hva angår proteinuri, hypoalbuminemi, alder, kjønn og overvekt av asiatisk etnisitet sammenfaller med resultatet fra lignende studier. Våre funn over sykdomsforløp, forutgående sykdom, remisjon, tilbakefall og komplikasjoner, samsvarer også bra med internasjonale data og funn ved diagnosen minimal change nefrotisk syndrom.

For å få fullstendige og korrekte data i denne sammenhengen, hadde det vært mer ideelt med en prospektiv studie, der vi følger pasienten gjennom hele sykdomsforløpet, fra sykdomsdebut til en eventuell endelig remisjon. Da har man kontroll på data som blir registrert fortløpende og ikke minst kan man på forhånd planlegge hvilke data som bør noteres. Ulempen med en prospektiv studie, er at den kan ta tid å gjennomføre for sykdommer som kan ha lang remisjonstid (enkelte barn med MC kan residivere etter 25 år). En slik studie kunne foregå for eksempel ved å etablere et nasjonalt register for alle barn med nefrotisk syndrom i Norge slik at alle pasienter med NS registeres og følges for eksempel med årsskjema og dermed kan følges prospektivt.

Referanseliste

- (1) J.C. Davin and N. W. Rutjes: Nephrotic Syndrome i Children: From Bench to Treatment. International Journal Nephrol. 2011;2011:372304. Epub 2011 Aug 28.
- (2) Hee Gyung Kang: Treatment of steroid-resistant pediatric syndrome. Korean J Pediatr. 2011 Aug;54(8):317-21. Epub 2011 Aug 31.
- (3) P M Sharples, J Poulton and R H R White: Steroid responsive syndrome is more common in Asians. Archives of Diseases in Childhood, 1985, 60, 1014-1017
- (4) Se Jin Park: Complications of nephrotic syndrome. Korean J Pediatr 2011; 54(8):322-328
- (5) Jerome C. Lane and Frederick J. Kaskel: Pediatric Nephrotic Syndrome: From the Simple to the Complex. Seminars in Nephrology, Vol 29, No 4, July 2009, pp 389-398
- (6) Allison A Eddy and Jordan M Symons: Nephrotic syndrome in childhood. The Lancet, Vol 362, August 23, 2003; 362: 629-39
- (7) Tim Ulinski et al: Remission of steroid- and CyA-resistant nephrotic syndrome using multiple drug immunosuppression. Pediatr Nephrol (2007) 22:1723-1726
- (8) Valéry Elie et al: Physiopathology of idiopathic nephrotic syndrome: lessons from glucocorticoids and epigenetic perspectives. Pediatr Nephrol, published online: 28 June 2011
- (9) Ifeoma Anochie et al: Childhood Nephrotic Syndrome: Change in Pattern and Response to Steroids. Journal Of The National Medical Association, Vol 98, No 12, December 2006, 1977-1981
- (10) Loubna el Bakkali et al: Nephrotic syndrome in The Netherlands: a population-based cohort study and a review of the literature. Pediatr Nephrol (2011) 26:1241-1246
- (11) Michael von Husen et al: New therapies in steroid-sensitive and steroid-resistant idiopathic nephrotic syndrome. Pediatr Nephrol (2011) 26:881-892
- (12) Et al.: Management and diagnosis of children with the nephrotic syndrome. British Medical Journal, No 6095, 1103-1104
- (13) Eduardo Machuca et al: 27 Idiopathic Nephrotic Syndrome: Genetic aspects, Springer-Verlag Berlin Heidelberg 2009, 643-666
- (14) Patric Niaudet and Olivia Boyer: 28 Idiopathic Nephrotic Syndrome in Children: Clinical aspects. Springer-Verlag Berlin Heidelberg 2009, 667-702

- (15) Arvind Bagga et al: Nephrotic syndrome in children. Indian J Med Res 122, July 2005, pp 13-28
- (16) Debbie J. Simpson et al: Management of Childhood Onset Nephrotic Syndrome. Pediatrics Vol 124, No 2, August 2009, 747-757
- (17) Peter W. Mathieson: Minimal change nephropathy and focal segmental glomerulosclerosis. Semin Immunopathol (2007) 29:415-426
- (18) Larry G. Greenbaum et al: Childhood nephrotic syndrome – current and future therapies. Nature Reviews, Nephrology, 2012, 1-14
- (19) J Feehally: High incidence of minimal change nephrotic syndrome in Asians. Archives of Diseases in Childhood, 1985, 60, 1018-1020
- (20) Tapasi C. Saha et al: Minimal Change Disease: A Review. Southern Medical Journal, Vol 99, No 11, November 2009, 1264-1270
- (21) Ji-Whan Han et al: Antibody Status in Children with Steroid-Sensitive Nephrotic Syndrome. Yonsei Med J 51(2):239-243, 2010
- (22) *UpToDate: Patrick Niaudet et al: Treatment of idiopathic nephrotic syndrome in children. Last updated feb 8, 2012*
- (23) *UpToDate: Patrick Niaudet et al: Steroid-resistant idiopathic nephrotic syndrome in children. Last updated jan 6, 2012*
- (24) *UpToDate: Patrick Niaudet et al: Etiology, clinical manifestations, and diagnosis of nephrotic syndrome in children. Last updated feb 29, 2012*
- (25) *UpToDate: Parick Niaudet et al: Symptomatic management of nephrotic syndrome in children. Last updated feb 8, 2012*
- (26). Anders Hartmann, Trond Jenssen og Joar Julrud: Nyremedisin – en praktisk veileder. ISBN 978-82-05-38486-6, Gyldendal Norsk Forlag AS 2008 2. utgave
- (27) McKinney PA et al: Time trends and ethnic patterns of childhood nephrotic syndrome in Yorkshire, UK. Pediatric Nephrology, Vol 16, No 12, (2001), 1040-4
- (28) Tarshish P, Tobin JN, Bernstein J, Edelmann CM Jr. Prognostic significance of the early course of minimal change nephrotic syndrome: report of the International Study of Kidney Disease in Children. J Am Soc Nephrol 1997; 8:769.
- (29) Hodson EM, Willis NS, Craig JC. Corticosteroid therapy for nephrotic syndrome in children. Cochrane Database Syst Rev 2007; :CD001533.
- (30) Hogg RJ, Portman RJ, Milliner D, et al: Evaluation and management of proteinuria and nephrotic syndrome in children: recommendations from a pediatric nephrology

panel established at the National Kidney Foundation conference on proteinuria, albuminuria, risk, assessment, detection, and elimination (PARADE). *Pediatrics* 2000; 105:1242.

(31) Cade R. et al: Chronic renal vein thrombosis- *Am J Med* 1977;63:387-97

(32) Zilleruelo G et al: Persistence of serum lipid abnormalities in children with idiopathic nephrotic syndrome. *J Pediatr* 1984;104:61-4

(33) Appel GB et al: The hyperlipidemia of the nephrotic syndrome. Relation to plasma albumin concentration, oncotic pressure, and viscosity. *N Engl J Med* 1985;312:1544-8

(34) Saha et al: Minimal Change Disease: A Review. *Southern Medical Association* 2006;1264-1270

(35) Orth et al: The Nephrotic Syndrome: *The New England Journal of Medicine*: 1998; 1202-1211

(36) Guidelines of Practice: Management of Steroid Sensitive Nephrotic Syndrome: Revised Guidelines: 2008;45;203-214

(37) Guideline for the Management of Nephrotic Syndrome: NHS Greater Glasgow: Nov 2005

(38) Stenvinkel P et al: Lipoprotein(a) in nephrotic syndrome. *Kidney Int* 1993; 44:1116.

(39) Joven J et al: Abnormalities of lipoprotein metabolism in patients with the nephrotic syndrome. *N Engl J Med* 1990; 323:579

(40) Yamauchi A et al: Oncotic pressure regulates gene transcription of albumin and apolipoproteins B in cultured rat hepatoma cells. *Am J Physiol* 1992; 263:C397

(41) Demant T et al: A simultaneously study of metabolism of apolipoprotein B and albumin in nephrotic patients. *Kidney Int* 1998; 54:2064.

(42) Sinha et al: Nephrotic Syndrome: *Indian J Pediatr*: 2012; 79(8);1045-1055

(43) Sinha et al: Disease Course in Steroid Sensitive Nephrotic Syndrome: *Indian J Pediatr*; April 2012; abstract

(Bilde 1) <http://www.pathologypics.com/PictView.aspx?ID=464>