



Rozpoznanie i leczenie steroidoopornego immunologicznego zespołu nerczycowego

Jacek Zachwieja
Klinika Kardiologii Dziecięcej, Nefrologii i Nadciśnienia
Tętniczego Wieku Rozwojowego
Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu

Zamiast wstępu...



ok. **15 kg** zgromadzonej dokumentacji medycznej



ok. **2.25 kg** utraconego białka



ok. **0.6 kg** zsyntetyzowanego cholesterolu



ok. **18 cm** utraconego wzrostu końcowego



ok. **30 tyś** przyjętych tabletek



ponad **1 mln** minut spędzonych w szpitalu

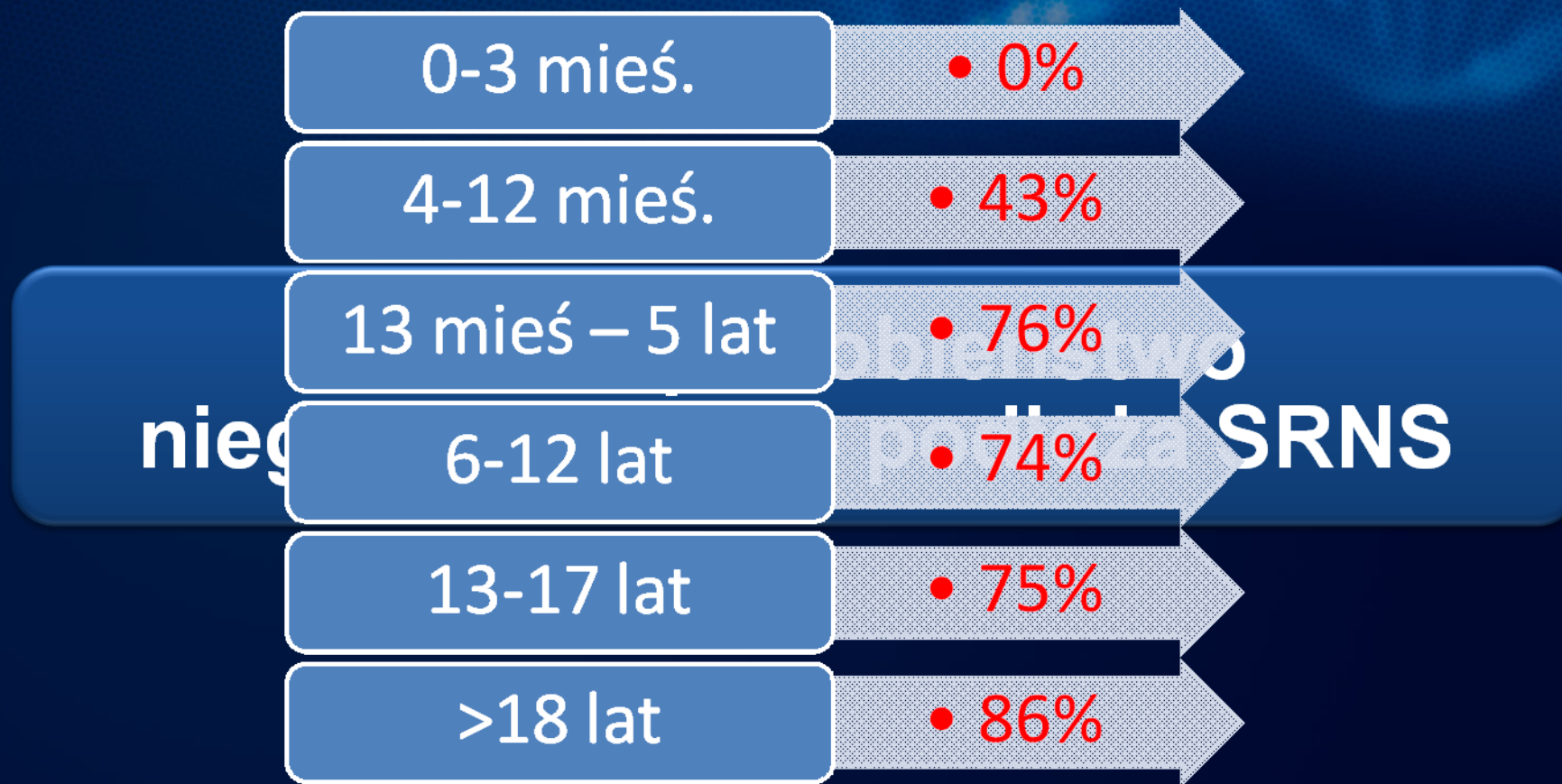




Co z resztą?

Nieznane geny?
Immunopatologia?
Infekcje?

badanych genach



Clin J Am Soc Nephrol. 2011 May;6(5):1139-48. Clinical utility of genetic testing in children and adults with steroid-resistant nephrotic syndrome. Santín S1, Bullich G, Tazón-Vega B, García-Maset R, Giménez I, Silva I, Ruíz P, Ballarín J, Torra R, Ars E.



Brak remisji po 8 tygodniach leczenia

- GK 60mg/m²/24h – 4 tygodnie
- GK 40mg/m²/48h – 4 tygodnie



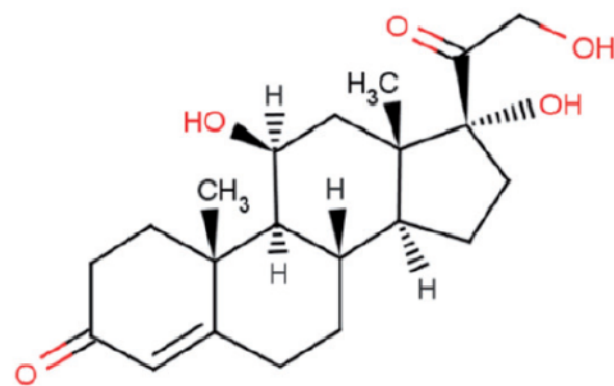
Biopsja diagnostyczna



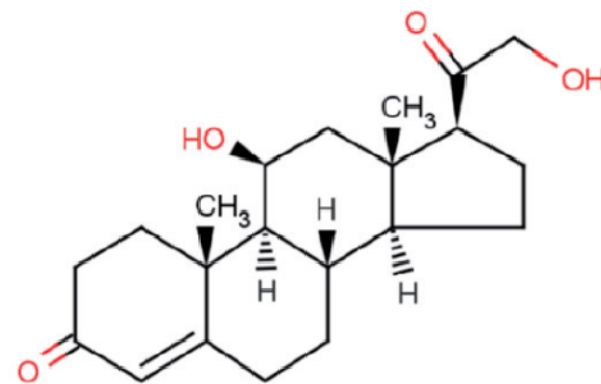
Ocenić GFR /eGFR i dobowy białkomocz



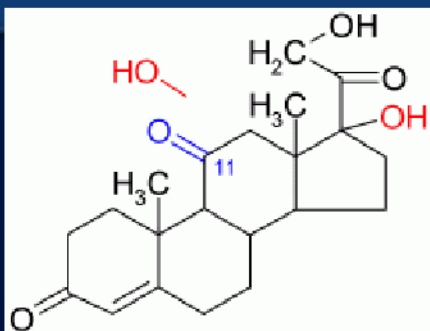
Brak konieczności badań genetycznych



Kortyzol

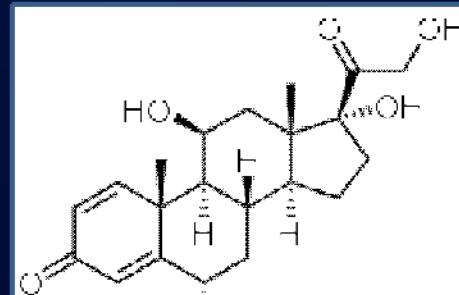


Kortykosteron

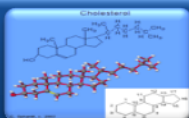


Prednison

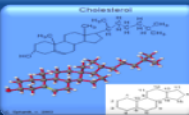
Prednisolon



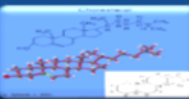
Metylprednisolon



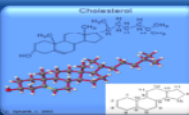
hamują sekrecję cytokin (IL-1, 3, 4, 5, 6, 8, TNF alfa), VPF i chemokin, pobudzają syntezę IL-10; NFkB



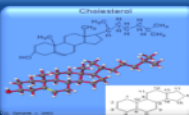
hamują aktywność APC



zmniejszają chemotaksję i migrację leukocytów



obniżają stężenie IgA, IgM, IgG

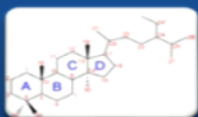


pobudzają syntezę TGF-beta

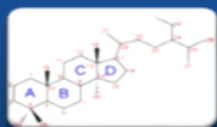
New Insights in Glucocorticoid Receptor Signaling—More Than Just a Ligand-Binding Receptor

Karin Scheschowitsch¹, Jacqueline Alves Leite² and Jamil Assreuy^{1}*

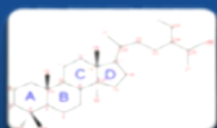
February 2017 | Volume 8 | Article 16



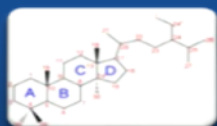
Stabilizacja błony komórkowej – wpływ na przepuszczalność



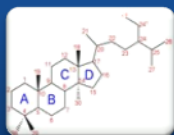
Wpływ na peroksydację lipidów błony komórkowej



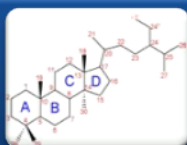
Zmniejszenie uwalniania kwasu arachidonowego



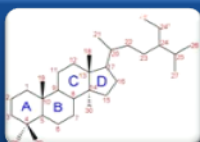
Wpływ na produkcję ATP



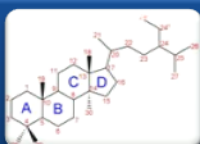
Obecność receptorów dla GK w podocycie, endotelium i mezangium



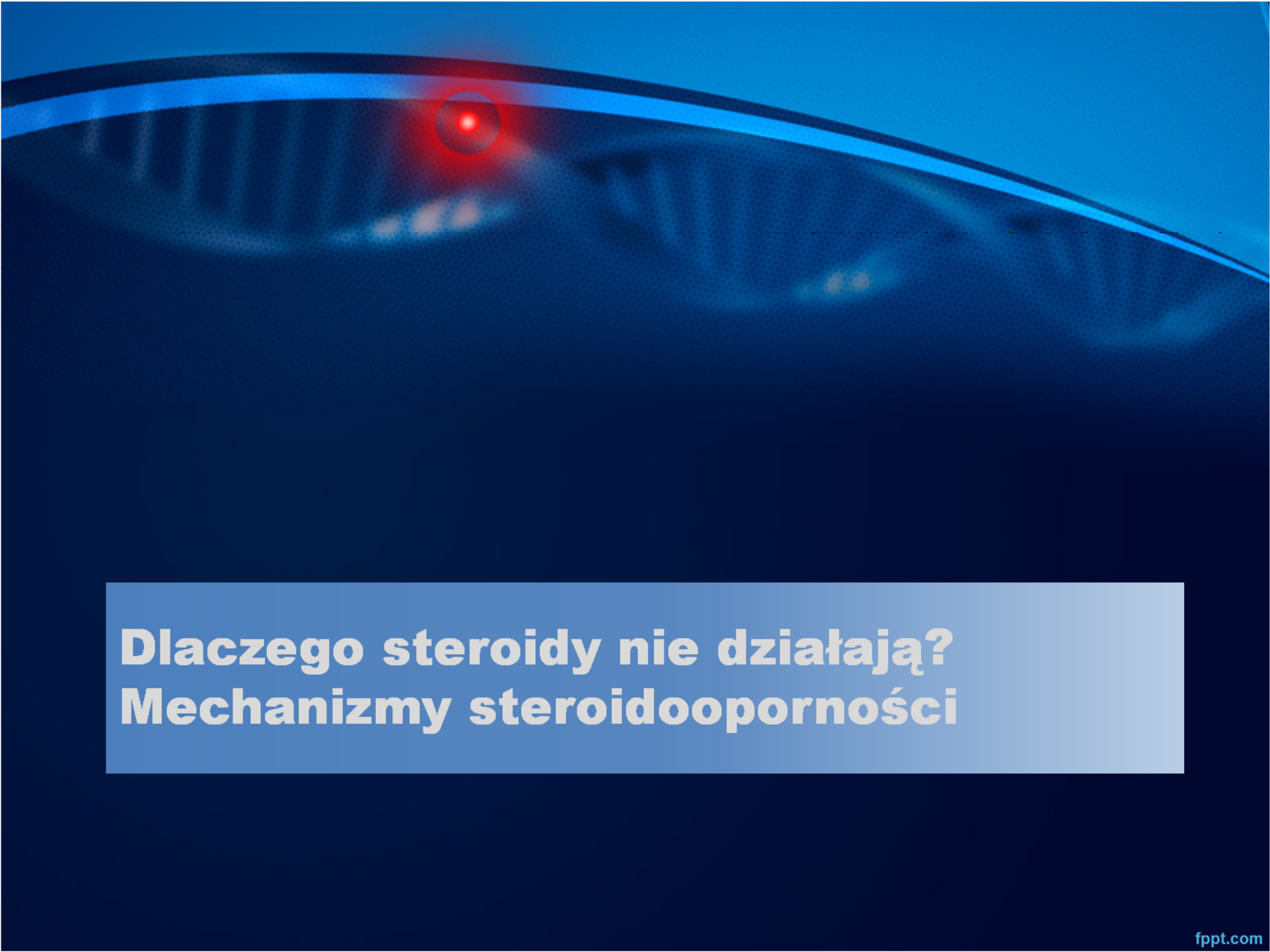
Zwiększenie stabilności włókien aktynowych



Zwiększenie aktywności kinaz stabilizujących cytoszkielet

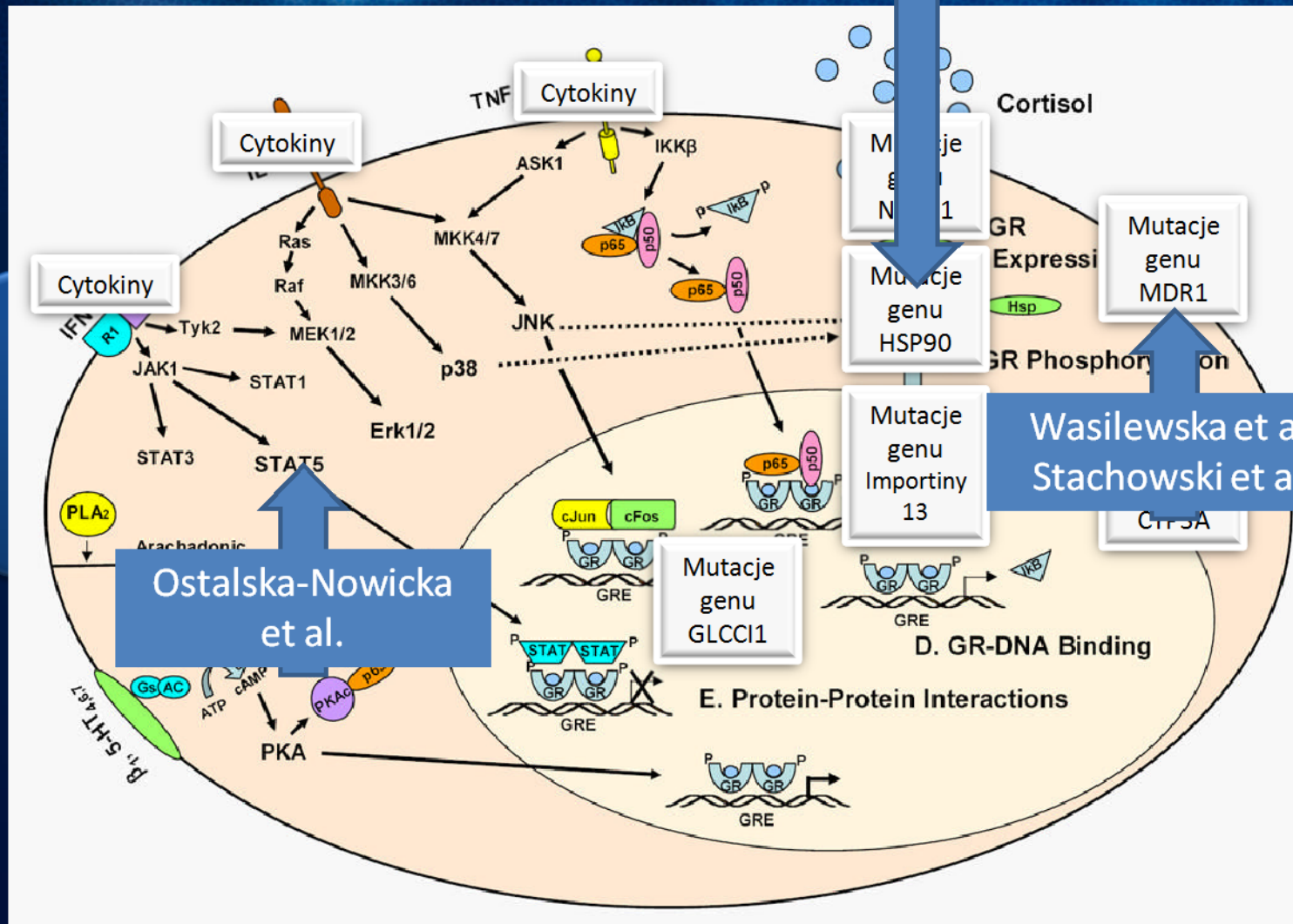


Zmniejszenie apoptozy podocytów

The background of the slide is a dark blue gradient. A bright blue arc curves across the upper portion of the image. A red dot is positioned on this arc, with a faint red glow around it. The overall aesthetic is scientific and modern.

Dlaczego steroidy nie działają? Mechanizmy steroidooporności

Musiał, Zwolińska
et al.



Ostalska-Nowicka
et al.

Wasilewska et al.
Stachowski et al.

ORIGINAL ARTICLE

Table 2 Comparison of the percentages of expression of glucocorticoid receptors in lymphocytes (CD3/GR) and monocytes (CD14/GR)*

Group	Number		Median %	IQR	<i>P</i>	<i>P**</i>
I	30	CD3/GR	56.3	51.6–67.9	0.06	<0.0001
II	21		17.6	13.5–18.4	<0.0001	
Controls	20		51.7	43.6–60.6		
I	30	CD14/GR	41.5	38.9–46.2	0.07	<0.0001
II	21		17.3	11.6–19.4	0.002	
Controls	20		35.5	15.2–51.4		

*Mann–Whitney test

P—comparison of I or II and controls, *P***—comparison of I and II

Glucoc
cytokin

ANA PAUL
INALDA F
AYRTON C

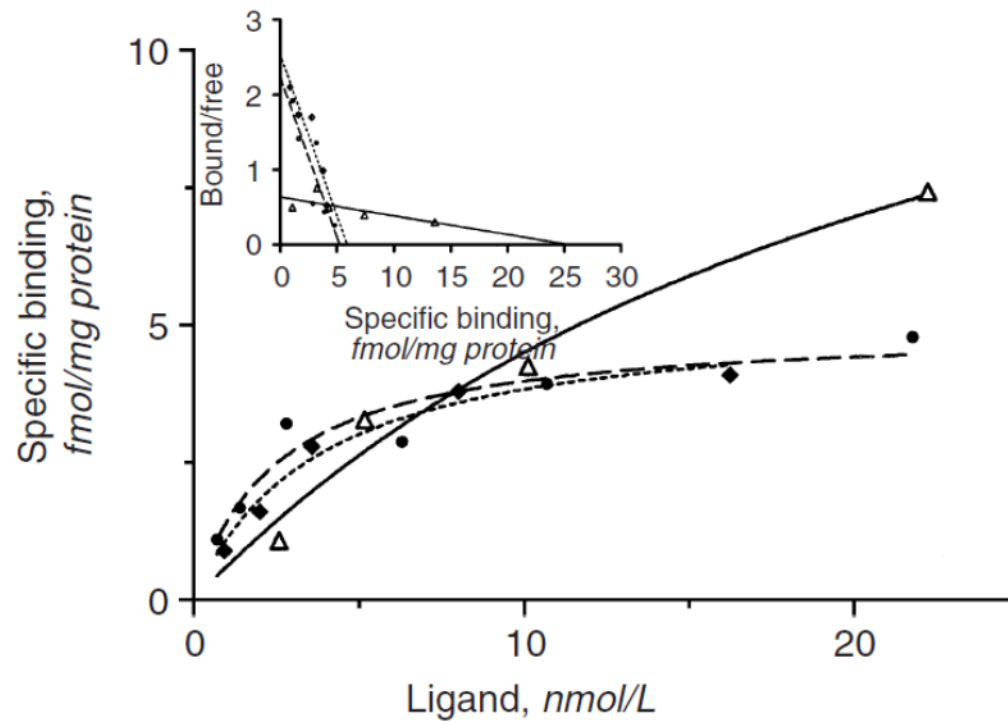


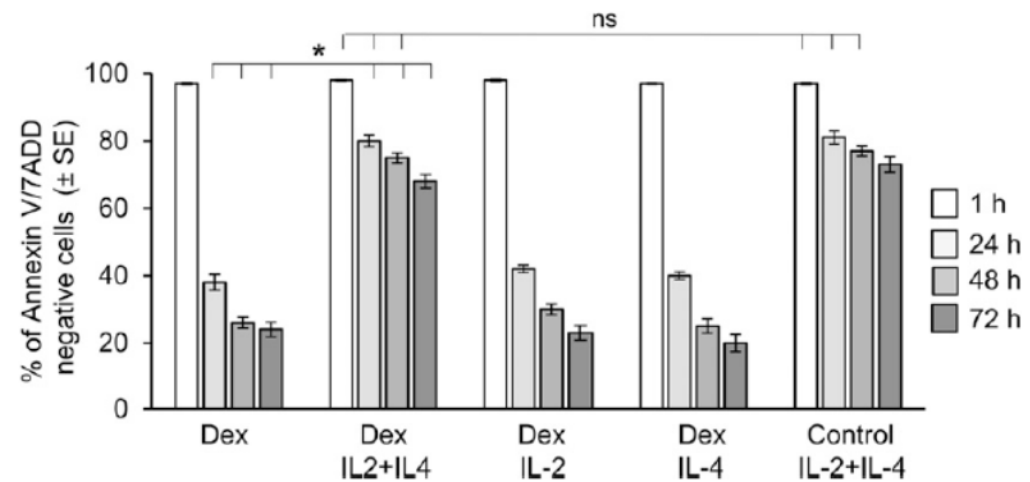
Fig. 1. Representative saturation curves of [^3H] dexamethasone binding to peripheral blood mononuclear cell (PBMC) and the Scatchard plot (insert) of glucocorticoid receptor (GR) binding studies of a steroid-sensitive (SS) patient ($\bullet$), a steroid-resistant (SR2) patient (Δ), and a normal patient ($\blacklozenge$).

y, and
le

CILA LEICO ELIAS,

Cytokine-Induced Glucocorticoid Resistance from Eosinophil Activation: Protein Phosphatase 5 Modulation of

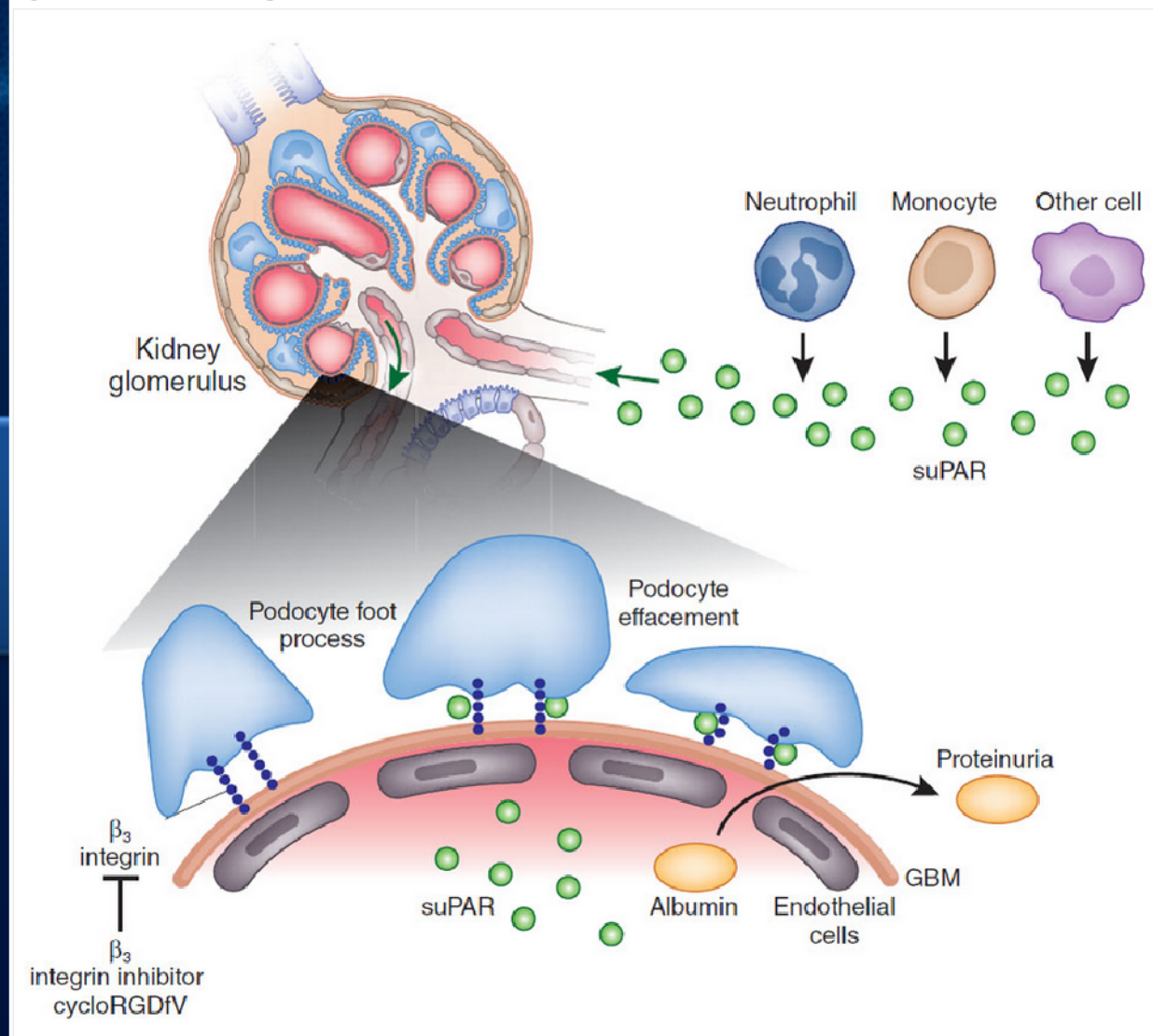
FIGURE 2. Effect of stimulation of IL-2 together with IL-4 on Dex-induced eosinophil apoptosis. Eosinophil apoptosis was assessed by staining with PE labeled annexin V and 7-AAD; viable, non-apoptotic cells are represented as annexin V/7-AAD-negative cells. Eosinophil viability was tested for 72 h after exposure to IL-2 and IL-4 separately or in combination for 16 h followed by treatment with Dex at a concentration of 1 μ M. The error bars represent the SE of $n = 3-8$ experiments. $*p < 0.05$ by one-way ANOVA.



An abstract background with a dark blue gradient. A bright blue arc curves across the upper portion of the image. A red dot is positioned on this arc, with a faint red glow around it. The lower portion of the image is mostly dark blue, with a light blue rectangular box containing white text.

Inne mechanizmy steroidooporności

Figure 1: suPAR is a circulating factor that causes FSGS.





Bock ME, Price HE, Gallon L, Langman CB.. Serum soluble urokinase-type plasminogen activator receptor levels and idiopathic FSGS in children: a single-center report. Clin J Am Soc Nephrol (2013) 8(8)



Meijers B, Maas RJ, Sprangers B, Claes K, Poesen R, Bammens B, et al. The soluble urokinase receptor is not a clinical marker for focal segmental glomerulosclerosis. Kidney Int (2014) 85(3):636



Sinha A, Bajpai J, Saini S, Bhatia D, Gupta A, Puraswani M, et al. Serum-soluble urokinase receptor levels do not distinguish focal segmental glomerulosclerosis from other causes of nephrotic syndrome in children. Kidney Int (2014) 85(3):



Soltysiak J, Zachwieja J, Benedyk A, Lewandowska-Stachowiak M, Nowicki M, Ostalska-Nowicka D. Minerva Pediatr. 2016 Apr 12. Circulating suPAR as a biomarker of disease severity in children with proteinuric glomerulonephritis.



Wei C et al. Circulating suPAR in two cohorts of primary FSGS. J Am Soc Nephrol. 2012 Dec;23(12):2051-9.



Peng Z, Mao J, Chen X, Cai F, Gu W, Fu H, et al. Serum suPAR levels help differentiate steroid resistance from steroid-sensitive nephrotic syndrome in children. Pediatr Nephrol (2015) 30(2):301–7

The background of the slide is a dark blue gradient. A bright blue arc curves across the upper portion of the image. A red dot is positioned on this arc, slightly to the left of the center. Faint, blurry light patterns are visible in the background.

Postępowanie w SRNS



ZALECENIE 5.



- 5.1. W przypadku rozpoznania steroidoopornego ZN zaleca się rozpoczęcie leczenia obniżającego białkomocz (inhibitory konwertazy i/lub blokery receptora angiotensyny) [1 B]

Zalecenia PTNF



- 5.2. W każdym przypadku rozpoznania steroidoopornego ZN u dziecka zaleca się wykonanie biopsji nerki [1A]



- 5.3. U wszystkich dzieci ze steroidoopornym zespołem nerczycowym zaleca się przeprowadzenie dostępnych badań genetycznych [1A]



ZALECENIE 5.



- 5.4. U dzieci z steroidoopornym idiopatycznym zespołem nerczycowym z rozpoznaniem zmian minimalnych, mezangialnego KZN lub ogniskowego/segmentalnego szklwienia kłębuszków nerkowych zaleca się zastosowanie CsA jako leku pierwszego wyboru [1A]



W czasie podawania CsA u dzieci z prawdopodobnie immunologicznym podłożem ZN można utrzymać niską dawkę glikokortykosteroidów (0,5 mg/kg/48 h) lub wycofać się z ich stosowania [2C]



Enalapril – stopniowe zwiększanie dawki od 0,1 do 0,6 mg/kg/d



Cyklosporyna min. 6 m-cy, w razie częściowej remisji leczenie $\geq$ 12 m-cy



Cyklosporyna $\leq$ $\geq$ Takrolimus



W przypadku uzyskania utrwalonej remisji w czasie stosowania CsA, można z czasem dokonać zamiany inhibitora kalcyneuryny na MMF, jako kolejnego leku podtrzymującego remisję [2C]



Interventions for idiopathic steroid-resistant nephrotic syndrome in children (Review)

Hodson EM, Wong SC, Willis NS, Craig JC

Copyright © 2016 The Cochrane Collaboration. Published by John Wiley & Sons, Ltd.



Cochrane
Library

Cochrane Database of Systematic Reviews



**Cochrane
Library**

Cochrane Database of Systematic Reviews



**Cochrane
Library**

Cochrane Database of Systematic Reviews

820 dzieci



**Cochrane
Library**

Cochrane Database of Systematic Reviews

CyA w porównaniu do placebo zwiększa szansę na CR



**Cochrane
Library**

Cochrane Database of Systematic Reviews

CNI zwiększają liczbę dzieci z PR lub CR w porównaniu z iv Cyc



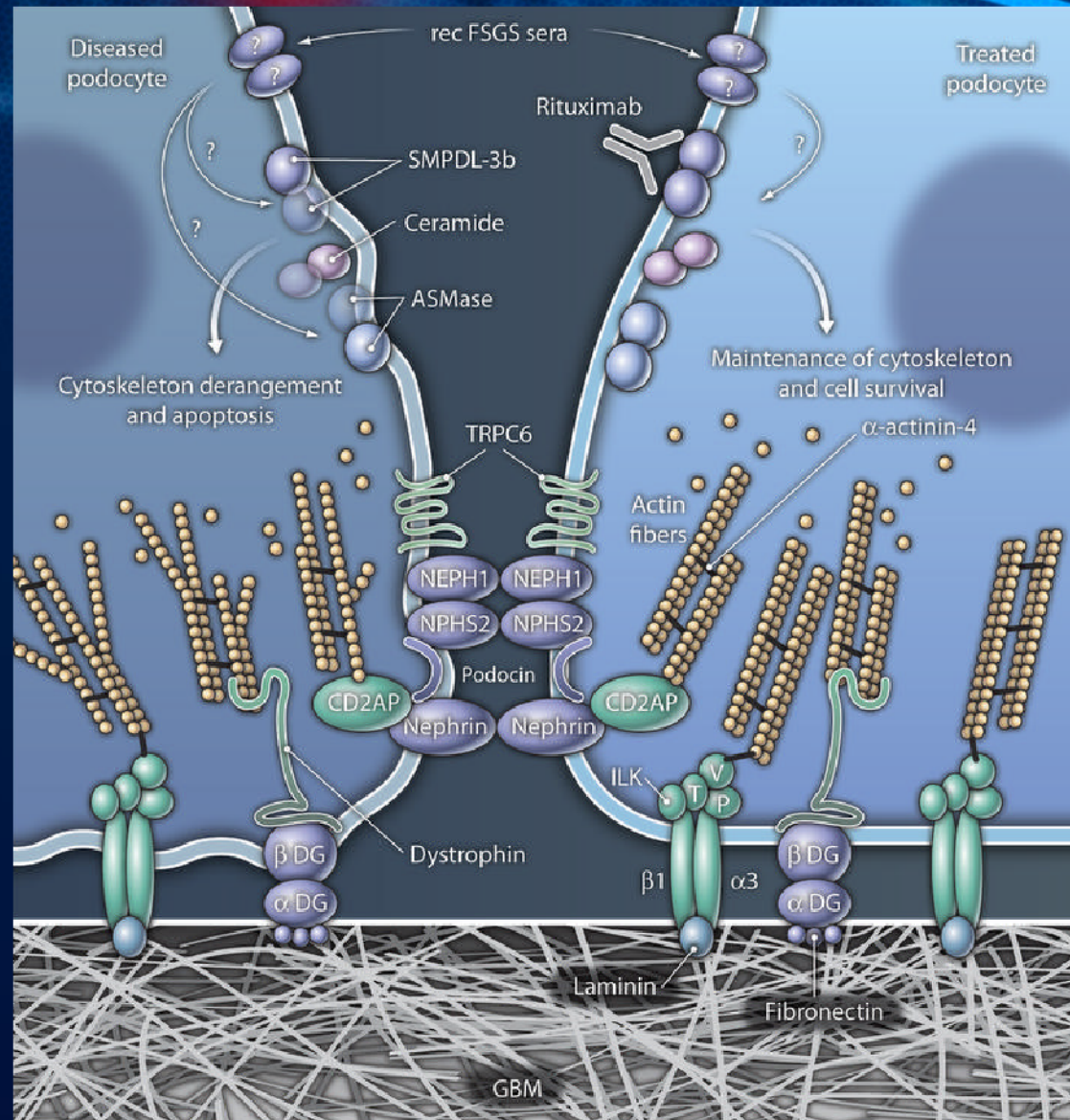
**Cochrane
Library**

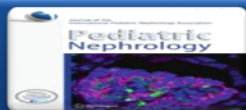
Cochrane Database of Systematic Reviews

Brak różnicy między:

- | | | |
|-----------------|---|-----------------|
| • Tac | a | CyA |
| • CyA | a | MMF plus Dex, |
| • Cyc plus Pred | a | Pred |
| • Iv Cyc | a | po Cyc |
| • IV Cyc | a | po Cyc plus Dex |
| • Aza puls Pred | a | Pred |

Rituximab?





Nakayama M et al. Rituximab for refractory focal segmental glomerulosclerosis. *Pediatr Nephrol.* 2008;23(3):481.



Bagga A, Sinha A, Moudgil AN Rituximab in patients with the steroid-resistant nephrotic syndrome. *Engl J Med.* 2007;356(26):2751.



Gulati A et al. Efficacy and safety of treatment with rituximab for difficult steroid-resistant and -dependent nephrotic syndrome: multicentric report. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2010;5(12):2207



Zachwieja et al. *J Nephrol.* 2012 Nov-Dec;25(6):1060-6 **Efficacy and safety of rituximab treatment in children with primary glomerulonephritis.**



Magnasco A et al. Rituximab in children with resistant idiopathic nephrotic syndrome. *Am Soc Nephrol.* 2012;23(6):1117.



Grenda R, Jarmużek W, Rubik J, Piątosa B, Prokurat S Rituximab is not a "magic drug" in post-transplant recurrence of nephrotic syndrome. *Eur J Pediatr.* 2016



Hyla-Klekot L, Grenda R, Pulcer B No effect of rituximab in pediatric case of severe nephrotic syndrome and focal segmental glomerulosclerosis accompanied by renal insufficiency *Pol Merkur Lekarski.* 2008 Dec;25(150):519-2

Rituximab?

SRNS	0m	6m	p
R	13 (43%)	16 (53%)	0,22
PR	8 (26%)	12 (40%)	0,12
R+PR	21(69%)	28 (93%)	0,09
NS	9 (31%)	2 (7%)	0,09

Zachwieja et al. , 2017 in press

Rituximab?



KDIGO guidelines – brak wystarczających danych aby rekomendować Rtx w SRNS

PERSPECTIVE

Overcoming Steroid Resistance in T Cell Acute Lymphoblastic Leukemia

Steven Goossens^{1,2,3}, Pieter Van Vlierberghe^{1,3*}

¹ Center for Medical Genetics, Ghent University Hospital, Ghent, Belgium, ² Department for Biomedical Molecular Biology, Ghent University, Ghent, Belgium, ³ Cancer Research Institute Ghent (CRIG), Ghent, Belgium

* Pieter.vanvlierberghe@ugent.be

PLOS Medicine | DOI:10.1371/journal.pmed.1002208 December 20, 2016

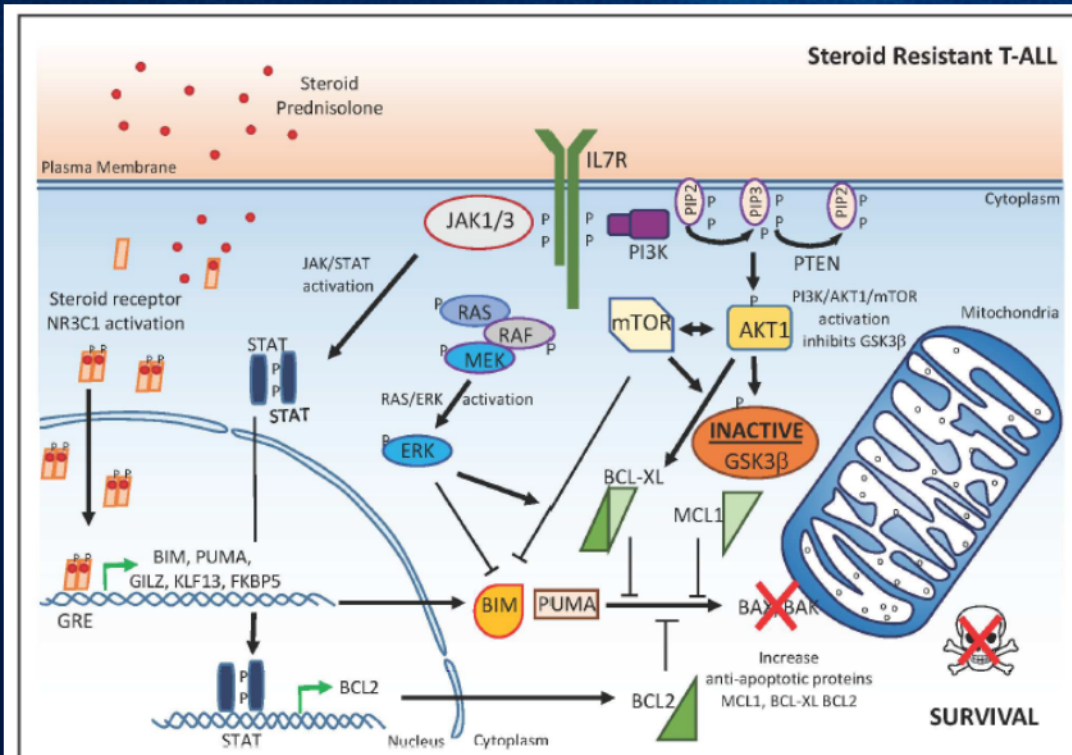


Fig 2. Molecular mechanisms that drive glucocorticoid resistance in T-ALL. In steroid-resistant T-ALL cells, the JAK/STAT, RAS/pERK, and PI3K/AKT1/mTOR signaling pathways result in: (1) up-regulation of the anti-apoptotic proteins BCL2 and BCL-XL; (2) inactivation of GSK3β, leading to increased concentrations of the anti-apoptotic protein MCL1; and (3) direct inhibition of BIM, which collectively counteract the NR3C1-mediated activation of the apoptosome complex. P, phosphorylation; GRE, glucocorticoid response element.

Podsumowanie



Steroidooporność i lekooporność z przebiegu ZN wynika najczęściej z genetycznego podłoża ZN



Obecność licznych zaburzeń immunologicznych w ZN może mieć podłoże genetyczne, o którym usłyszymy w najbliższych latach



Przełom w leczeniu SRNS może przynieść terapia genowa.

The background is a dark blue gradient. At the top, there is a curved, glowing blue line that resembles a horizon or a lens. A bright red dot is positioned on this line, with a faint, circular red glow around it. Below the line, there are several horizontal, blurry light trails in shades of blue and white, suggesting motion or data flow.

Dziękuję za uwagę