

Elżbieta Kuźma-Mroczkowska, Agnieszka Such-Gruchot,  
Małgorzata Pańczyk-Tomaszewska

Received: 20.01.2017  
Accepted: 19.04.2017  
Published: 30.06.2017

## Trudności diagnostyczne w rozpoznaniu pierwszego rzutu idiopatycznego zespołu nerczycowego u dzieci

### Diagnostic challenges associated with the first episode of idiopathic nephrotic syndrome in children

Katedra i Klinika Pediatrii i Nefrologii, Warszawski Uniwersytet Medyczny, Warszawa, Polska

Adres do korespondencji: Elżbieta Kuźma-Mroczkowska, Katedra i Klinika Pediatrii i Nefrologii, Warszawski Uniwersytet Medyczny, ul. Żwirki i Wigury 63 A, 02-091 Warszawa, tel.: +48 22 317 96 57, e-mail: elzbieta.kuzma-mroczkowska@wum.edu.pl

Department of Paediatrics and Nephrology, Medical University of Warsaw, Warsaw, Poland

Correspondence: Elżbieta Kuźma-Mroczkowska, Department of Paediatrics and Nephrology, Medical University of Warsaw, Żwirki i Wigury 63 A, 02-091 Warsaw, Poland, tel.: +48 22 317 96 57, e-mail: elzbieta.kuzma-mroczkowska@wum.edu.pl

#### Streszczenie

**Cel pracy:** Celem pracy była ocena trudności w rozpoznaniu pierwszego rzutu idiopatycznego zespołu nerczycowego, przeprowadzona na podstawie analizy początkowych objawów, wyników badań laboratoryjnych i towarzyszących schorzeń, oraz ocena wpływu czasu, jaki upłynął od wystąpienia objawów do ustalenia rozpoznania, na przebieg choroby i leczenie.

**Materiał:** Uwzględniono dane 51 dzieci w wieku  $4,89 \pm 2,72$  roku. U wszystkich analizowano początkowe objawy choroby/powód wykonania badania ogólnego moczu, czas od ich wystąpienia do ustalenia rozpoznania, choroby współistniejące. Przy przyjęciu do szpitala oceniano objawy kliniczne, wyniki badań laboratoryjnych oraz czas uzyskania remisji. **Wyniki:** U 40 (78%) dzieci badanie ogólne moczu wykonano z powodu obrzęków, u 11 (22%) – z powodu bólu brzucha, kontroli po infekcji lub częstych nawrotów infekcji dróg oddechowych. Czas od wystąpienia obrzęków do przyjęcia do szpitala wynosił 1–60 dni (mediana 5,5). W okresie  $\leq 7$  dni przyjęto 25 dzieci, 8–14 dni – 10 dzieci,  $>14$  dni – 5 dzieci. W wywiadzie występowały: alergia – 12 dzieci, częste infekcje dróg oddechowych – 9, układu moczowego – 1, zespół nerczycowy w rodzinie – 2. Przy przyjęciu do szpitala u 40 dzieci stwierdzono obrzęki (u 27 – przesiąki do jam ciała), u 25 – infekcje (dróg oddechowych, jelitowe), u 8 – próchnicę zębów, u 3 – ślady ukąszeń owadów. W badaniach laboratoryjnych: białkomocz nerczycowy –  $303 \pm 224$  mg/kg/dobę, hipoalbuminemia –  $2 \pm 0,4$  g/dl, średnie stężenie cholesterolu całkowitego –  $332,8 \pm 104$  mg/dl, triglicerydów –  $222,6 \pm 95,3$  mg/dl. Białkomocz ustąpił średnio po  $9 \pm 5,75$  dnia od rozpoczęcia leczenia. Wykazano dodatnią korelację pomiędzy czasem trwania objawów a stężeniem cholesterolu całkowitego ( $r = 0,36, p = 0,012$ ).

**Wnioski:** U 37,5% dzieci rozpoznanie idiopatycznego zespołu nerczycowego zostaje ustalone z opóźnieniem, mimo występowania obrzęków. U 71% dzieci stwierdza się cechy ostrego lub przewlekłego stanu zapalnego.

**Słowa kluczowe:** zespół nerczycowy, dzieci, obrzęki

#### Abstract

**Aim:** The study was aimed at assessing the difficulties in the diagnosis of the first episode of idiopathic nephrotic syndrome in children, based on the analysis of the initial presenting symptoms, laboratory findings and comorbidities, and evaluating the effect of the time to diagnosis on the course of the disease and its management. **Material:** The study included the clinical characteristics of 51 paediatric patients aged  $4.89 \pm 2.72$  years. Factors such as the initial presenting symptoms/reason for performing urinalysis, time to diagnosis and presence of comorbid diseases were analysed. On hospital admission, clinical symptoms, laboratory findings and time to remission were assessed. **Results:** In 40 (78%) children urinalysis was prompted by the presence of oedema, in 11 (22%) by abdominal pain, recurring respiratory tract infections, or was performed as follow-up to infection. The time from onset of oedema to hospital admission was 1–60 days (median 5.5). Twenty-five children were admitted into hospital within 7 days from disease onset, 10 children – within 8–14 days, 5 children – after more than 14 days. Twelve patients had a recent history of allergy, 9 – frequent respiratory tract infections, 1 – urinary tract infections, and 2 had a family history of nephrotic syndrome. On hospital admission, 40 children presented with oedema (transudation of fluids in to *body cavities* was present in 27 patients), 25 – with infections (respiratory or gastrointestinal), 8 – with carious lesions,

3 – with insect stings. Laboratory testing showed nephrotic proteinuria –  $303 \pm 224$  mg/kg/day, hypoalbuminemia –  $2 \pm 0.4$  g/dL, mean total cholesterol level –  $332.8 \pm 104$  mg/dL, triglycerides –  $222.6 \pm 95.3$  mg/dL. Proteinuria resolved on average after  $9 \pm 5.75$  days from treatment. A positive correlation has been demonstrated between the number of days that the symptoms persisted and total cholesterol level ( $r = 0.36$ ,  $p = 0.012$ ). **Conclusions:** In 37.5% of children, the diagnosis of idiopathic nephrotic syndrome is delayed, despite oedema. Seventy-one per cent of the children have been found to show signs of an acute or chronic inflammatory condition.

**Keywords:** nephrotic syndrome, children, oedema

## WSTĘP

Idiopatyczny zespół nerczycowy (IZN) jest najczęstszą glomerulopatią niezapalną u dzieci. Występuje z częstością 2–7/100 000, jednak ze względu na nawrotowość IZN chorobowość jest większa i wynosi 16/100 000 dzieci <15. roku życia. U 80% tych pacjentów występuje więcej niż jeden rzut choroby, zwykle wywołany stanem zapalnym<sup>(1,2)</sup>. U podłoża IZN leży zwiększona przepuszczalność błony filtracyjnej kłębuszka nerkowego dla albumin. Mimo dokładniejszego poznania białek budujących błonę kłębuszka nerkowego oraz mechanizmów immunologicznych patomechanizm powstawania IZN pozostaje nadal niewyjaśniony<sup>(3)</sup>. Wzrost przepuszczalności błony filtracyjnej i następująca masywna utrata białek przekraczająca zdolności kompensacyjne organizmu prowadzą do zaburzeń biochemicznych oraz klinicznych pod postacią obrzęków i przesieków do jam ciała. Zespół nerczycowy rozpoznaje się na podstawie stwierdzenia obecności białkomoczu >50 mg/kg/dobę oraz hipoalbuminemii  $\leq 2,5$  g/dl. Utrata albumin prowadzi w efekcie do rozwoju zaburzeń w zakresie: gospodarki lipidowej (hipercholesterolemia, hipertriglicydemia, obniżenie stężenia frakcji cholesterolu o dużej gęstości, a podwyższenie o małej gęstości) oraz układu krzepnięcia (wysokie stężenie fibrynogenu, skrócenie czasu kaolinowo-kefalinowego, czasu protrombinowego, niskie stężenie antytrombiny III). Oprócz albumin organizm traci inne białka, w tym odpornościowe, transportujące witaminę D<sub>3</sub> i hormony tarczycy. U pacjentów z IZN funkcja nerek, ciśnienie tętnicze krwi są prawidłowe. W leczeniu pierwszego rzutu stosuje się glikokortykosteroidy. W zależności od reakcji na stosowane leczenie wstępne IZN dzieło się na sterydowrażliwy i sterydooporny<sup>(1,3,4)</sup>. Celem pracy była ocena trudności z rozpoznaniem pierwszego rzutu IZN, przeprowadzona na podstawie analizy początkowych objawów, wyników badań laboratoryjnych i towarzyszących schorzeń, oraz ocena wpływu czasu, jaki upłynął od wystąpienia objawów do ustalenia rozpoznania, na przebieg choroby i leczenie.

## MATERIAŁ I METODY

Badanie miało charakter retrospektywny. Zakwalifikowano do niego dzieci z pierwszym rzutem IZN. Kryteria włączenia do badania to: wiek 1–12 lat, hipoalbuminemia  $\leq 2,5$  g/dl, białkomocz >50 mg/kg/dobę.

## INTRODUCTION

Idiopathic nephrotic syndrome (INS) is the most common noninflammatory glomerulopathy in children. Its incidence is estimated at 2–7/100,000, yet due to relapses its prevalence is larger, amounting to 16/100,000 children under 15 years old. Eighty per cent of patients experience relapses, usually associated with inflammatory conditions<sup>(1,2)</sup>. The underlying cause of INS is glomerular filtration membrane's permeability to albumin. Despite better understanding of the proteins that form the membrane and immune mechanisms, the pathogenesis of INS remains unclear<sup>(3)</sup>. The increased permeability of the filtration membrane and the associated massive protein loss that exceeds the compensatory ability of the body lead to biochemical and clinical disorders manifesting as oedema and transudation of fluids in to body cavities. Nephrotic syndrome is diagnosed based on proteinuria >50 mg/kg/day and hypoalbuminemia  $\leq 2.5$  g/dL. Loss of albumins results with abnormal lipid levels (hypercholesterolemia, hypertriglyceridemia, decrease of high-density lipoprotein cholesterol and increase of low-density lipoprotein cholesterol) and hypercoagulability (high fibrinogen concentration, shortened activated partial thromboplastin time, prothrombin time, low antithrombin III level). Apart from albumins, the body loses other proteins, including immune proteins and transport proteins for vitamin D<sub>3</sub> and thyroid hormones. Kidney function and blood pressure in INS patients are normal. A trial of corticosteroids is the first step in the treatment of INS, with the patient's condition classified as either steroid-sensitive or steroid-resistant depending on their response<sup>(1,3,4)</sup>. The aim of the study was to assess the diagnostic challenges associated with the initial episode of INS, based on the analysis of the initial presenting symptoms, laboratory findings and presence of comorbid diseases, as well as to evaluate the effect of the time to diagnosis on the course of the disease and its management.

## MATERIAL AND METHODS

The study was a retrospective one. It covered children suffering from the first episode of INS. The inclusion criteria were age of 1–12 years old, hypoalbuminemia  $\leq 2.5$  g/dL and proteinuria >50 mg/kg/day. The exclusion criteria were hypertension, hematuria >10 in the field of vision, renal insufficiency, lowered complement component 3 and 4.

Kryteria wyłączenia: nadciśnienie tętnicze, krwinkomoczą >10 w polu widzenia, niewydolność nerek, obniżone składowe dopełniacza C3, C4.

Na podstawie wywiadu u wszystkich dzieci ustalono początkowe objawy IZN będące powodem wykonania badania ogólnego moczu, liczbę dni od ich wystąpienia do przyjęcia do szpitala i ustalenia rozpoznania oraz współistnienie innych schorzeń, w tym alergicznych. Przy przyjęciu na oddział nefrologiczny w badaniu fizykalnym szczególną uwagę zwracano na obecność obrzęków, przesięków do jam ciała, występowanie cech infekcji, próchnicy zębów. Wykonano pomiary masy ciała, wzrostu oraz ciśnienia tętniczego krwi. W dobowej zbiorce moczu oznaczono wielkość białkomoczu, a w surowicy krwi – stężenie albumin, białka całkowitego, cholesterolu całkowitego (TC), triglicerydów (TG), stężenie immunoglobuliny G (IgG); ponadto oceniano morfologię krwi i układ krzepnięcia. Funkcję nerek badano, wyliczając wskaźnik przesączania kłębuszkowego (*glomerular filtration rate*, GFR) według wzoru Schwartza.

W leczeniu stosowano, zgodnie z wytycznymi Polskiego Towarzystwa Nefrologii Dziecięcej dotyczącymi postępowania z dzieckiem z zespołem nerczycowym<sup>(1)</sup>, prednizon (Encorton firmy Polfa). W pierwszym miesiącu lek podawano w dawce 60 mg/m<sup>2</sup>/dobę, nie przekraczając 60 mg/dobę, w 2. miesiącu – 40 mg/m<sup>2</sup>/48 godz., w kolejnych 4 miesiącach dawkę redukowano aż do całkowitego odstawienia<sup>(1)</sup>. U wszystkich badanych określono czas od rozpoczęcia leczenia do ustąpienia białkomoczu. Oceniono zależność badanych parametrów od czasu, jaki upłynął od wystąpienia objawów do rozpoczęcia leczenia.

## Metody statystyczne

Normalność rozkładu badano testem Shapiro–Wilka. Dane przedstawiono jako wartości średnie  $\pm$  SD lub mediana i zakres. W analizie statystycznej zastosowano program STATISTICA 9.0 (Statsoft Inc., Tulsa, USA). Różnice pomiędzy zmiennymi analizowano przy pomocy testów *t*-Studenta oraz Manna–Whitneya. Do analizy korelacji pomiędzy dwiema grupami zmiennych stosowano test Pearsona lub test rang Spearmana. Za próg istotności statystycznej przyjęto  $p < 0,05$ .

## WYNIKI

Dane kliniczne dzieci zakwalifikowanych do badania przedstawiono w tab. 1. Na podstawie wywiadu ustalono współistnienie alergii u 12 pacjentów, częstych nawrotów infekcji dróg oddechowych – u 9, nawrotów zakażeń układu moczowego – u 1 dziecka. U 2 chłopców występowały w rodzinie osoby chorujące w przeszłości na IZN (siostra matki w jednym przypadku, oboje rodzice w drugim) (tab. 1). Początkowym objawem IZN, który wystąpił u większości dzieci (40/51 – 78,5%) i stanowił powód wykonania badania ogólnego moczu, były izolowane lub uogólnione obrzęki. U 3 spośród tych dzieci rodzice zaobserwowali

Patient history was examined to determine the child's initial presenting symptoms that resulted in performing urinalysis, the number of days from manifestation to hospital admission, and presence of comorbidities, including allergies. On admission to the nephrology ward, the patients were examined with special attention paid to the presence of oedema, transudation of fluids in to body cavities, signs of infection and caries. Body weight, height and blood pressure measurements were taken. Twenty-four hour urine collection was performed to determine the proteinuria level, and serum albumin, total protein, total cholesterol, triglyceride, and IgG levels were measured. Also CBC and the coagulation system were evaluated. Glomerular filtration rate (GFR) was estimated with bedside Schwartz formula to test the kidney function.

Following the guidelines of the Polish Society of Paediatric Nephrology for the management of nephrotic syndrome in children<sup>(1)</sup>, the patients were treated with prednisone (Encorton by Polfa). Over the first month, it was administered in a dosage of 60 mg/m<sup>2</sup>/day, not exceeding 60 mg/day, over the second month – 40 mg/m<sup>2</sup>/48 hours, and over the subsequent 4 months the dosage was gradually reduced until completely discontinued<sup>(1)</sup>. Time to proteinuria remission was measured for all the patients covered by the study, and the correlation between the evaluated parameters and the time to remission was analysed.

## Statistical methods

Shapiro–Wilk test was used to test normality. The data were presented as mean values  $\pm$  SD or median and range. STATISTICA 9.0 (Statsoft Inc., Tulsa, USA) software was used for the statistical analysis. The differences between the variables were analysed with *t*-Student and Mann–Whitney tests. To analyse correlations between two groups of variables, Pearson test and Spearman's rank test were utilized.  $p < 0.05$  was considered statistically significant.

## RESULTS

Patients' clinical data have been presented in Tab. 1. Patient history revealed allergies in 12 patients, recurring respiratory tract infections – in 9 and urinary tract infections – in 1 patient. Two boys had a family history of INS (mother's sister and both parents respectively) (Tab. 1).

The initial INS symptom found in the majority of the patients (40/51 – 78.5%) prompting urinalysis was isolated or generalised oedema. Among these children, in 3 parents also noticed low urine output, in 2 they misinterpreted oedema as weight gain. In 5 patients puffy eyelids prompted anti-allergic treatment. In the remaining 11/51 children (21.5%), no swelling was observed, with urinalysis performed for reasons not associated with INS (no suspicion of INS) (Tab. 2).

In children presenting with oedema, the time to hospitalisation and time to diagnosis ranged from 1 to 60 days

	Liczba dzieci (n) Number (n)
Badana grupa Studied group	51
Wiek (lata) Age (years)	4,89 ± 2,72
Płeć: Sex:	
• dziewczynki female	20
• chłopcy male	31
Wywiad chorobowy Patient history	
ZN u krewnego w rodzinie: Family history of NS:	2:
• siostra matki mother's sister	1
• oboje rodzice both parents	1
Alergia: Allergy:	12:
• pokarmowa food allergy	10
• wziewna respiratory allergy	2
Częste infekcje dróg oddechowych Recurring respiratory tract infections	9
Nawroty zakażeń układu moczowego Recurring urinary tract infections	1

Tab. 1. Dane kliniczne dzieci z IZN zakwalifikowanych do badania

Tab. 1. The clinical characteristics of INS patients enrolled for the study

także zmniejszenie diurezy, u 2 obrzęki ocenili jako przybitek masy ciała. U 5 obrzęki powiek były powodem włączenia leczenia przeciwalergicznego. U pozostałych 11/51 dzieci (21,5%) nie stwierdzono obrzęków, a badanie ogólne moczu wykonano z innych przyczyn, które nie sugerowały rozpoznania IZN (tab. 2).

U dzieci z objawami IZN pod postacią obrzęków czas od ich wystąpienia do przyjęcia do szpitala i ustalenia rozpoznania wynosił 1–60 dni (mediana 5,5 dnia). Rozpoznanie ustalono w czasie ≤7 dni u 25 dzieci (62,5%), 8–14 dni – u 10 (25%), >14 dni – u 5 (12,5%), z czego u 2 po 60 dniach trwania objawów choroby.



Ryc. 1. Zaciek płynu do tkanki podbrzusza  
Fig. 1. Accumulation of fluid in tissues of the lower abdomen

Początkowe objawy IZN/powód wykonania badania ogólnego moczu Initial manifestations of INS/reason for urinalysis	Liczba dzieci (n) Number of patients (n)	%
Obrzęki powiek Puffy eyelids	18	35,3
Obrzęki kończyn dolnych Oedema of the lower extremities	12	23,5
Uogólnione obrzęki Generalised oedema	8	15,7
Powiększony obwód brzucha Increased waist	2	3,9
Inne: Other:	11:	21,5
• częste infekcje górnych dróg oddechowych recurring respiratory tract infections	3	
• kontrola po infekcji górnych dróg oddechowych follow-up test after a respiratory tract infection	4	
• bóle brzucha abdominal pain	3	
• hiperkalciuria u brata hypercalciuria in the child's brother	1	

Tab. 2. Objawy początkowe IZN/powód wykonania badania ogólnego moczu

Tab. 2. The initial INS symptoms/reason for performing urinalysis

(median 5.5 days). The diagnosis was made within 7 days in 25 patients (62.5%), 8–14 days – in 10 (25%), >14 days – in 5 patients (12.5%), among who 2 were diagnosed as late as 60 days from onset.

On admission to the nephrology unit, oedema was seen in 40/51 children (78.5%), including puffy eyelids and swollen lower extremities in 36 patients, and generalised oedema found in 4 children (Figs. 1 and 2). Transudation of fluids in to body cavities was present in 27 children (ascites in 23 children, ascites and transudation in 4). Additionally, 36 children (71%) had a coexisting acute or chronic inflammatory condition (Tab. 3).

The results of laboratory tests performed on admission have been presented in Tab. 4. Signs of a nephrotic syndrome episode were identified in all the patients. Kidney function and blood pressure were within normal ranges.

In 50 children, proteinuria remission was achieved within 9 ± 5.75 days from initiating treatment with prednisone.



Ryc. 2. Obrzęk prącia i moszny u chłopca z zespołem nerczycowym  
Fig. 2. Scrotum and penis oedema in a boy with INS

Przy przyjęciu na oddział nefrologiczny u 40/51 dzieci (78,5%) stwierdzono obrzęki: u 36 obrzęki powiek i kończyn dolnych, a u 4 – uogólnione (ryc. 1 i 2). Przesięki do jam ciała występowały u 27 dzieci (wodobrzusze – u 23, wodobrzusze i płyn w jamie opłucnowej – u 4). Dodatkowo u 36 dzieci (71%) stwierdzono współistnienie ostrego lub przewlekłego stanu zapalnego (tab. 3).

Wyniki badań laboratoryjnych wykonanych przy przyjęciu przedstawiono w tab. 4. U wszystkich dzieci stwierdzono cechy rzutu zespołu nerczycowego. Funkcja nerek i ciśnienie tętnicze krwi były prawidłowe.

U 50 dzieci uzyskano ustąpienie białkomoczu w ciągu  $9 \pm 5,75$  dnia od włączenia leczenia prednizonem. U jednego dziecka nie stosowano glikokortykosteroidoterapii – białkomocz samoistnie ustąpił w 5. dobie leczenia infekcji.

Stwierdzono dodatnią korelację pomiędzy liczbą dni od wystąpienia objawów choroby do rozpoznania IZN a stężeniem cholesterolu całkowitego –  $r = 0,36$  ( $p = 0,012$ ). Nie stwierdzono korelacji pomiędzy liczbą dni od wystąpienia objawów do rozpoznania IZN a pozostałymi badanymi parametrami i czasem uzyskania remisji. W grupie pacjentów, u których powodem wykonania badania moczu były obrzęki, nie stwierdzono różnic pomiędzy badanymi parametrami u tych dzieci, które miały postawioną diagnozę w czasie  $\leq 7$  dni, w porównaniu z dziećmi z późniejszym rozpoznaniem ( $> 8$  dni).

## OMÓWIENIE

Występująca w IZN utrata białek, następową hipalbuminemia oraz wzrost aktywacji kanału sodowego w cewce zbiorczej i retencja sodu skutkują rozwojem obrzęków i przesięków do jam ciała<sup>(5)</sup>. Pierwszym zauważalnym objawem choroby są zazwyczaj obrzęki powiek, stwierdzane początkowo w godzinach porannych. W ciągu dnia obrzęki zgodnie z siłą grawitacji przemieszczają się w dół ciała w okolicę kostek i podudzi. Wnikliwi rodzice zauważają zazwyczaj ten początkowy objaw IZN i zgłaszają się

	Liczba dzieci (n) Number of patients (n)	%
Infekcja górnych dróg oddechowych Infection of the upper respiratory tract	20	39,2
Zapalenie płuc Pneumonia	2	3,9
Zapalenie oskrzeli Bronchitis	1	2,0
Nieżyt żołądkowo-jelitowy Gastrointestinal infection	2	3,9
Próchnica zębów Carious infection	8	15,9
Ukąszenia owadów Insect stings	3	5,9

Tab. 3. Rodzaj i częstość współistniejącego stanu zapalnego u dzieci z IZN przy przyjęciu do szpitala

Tab. 3. The type and frequency of the coexisting inflammatory conditions in INS patients on hospital admission

In 1 child, corticosteroid therapy was not used, with proteinuria resolving spontaneously in day 5 of treatment.

A positive correlation was observed between the number of days from onset to diagnosis and the total cholesterol level –  $r = 0.36$  ( $p = 0.012$ ). No correlation was demonstrated between the number of days from onset to diagnosis and the remaining parameters or time to remission. In the group of patients originally referred for urinalysis due to oedema, no differences in the evaluated parameters were found to exist between the children diagnosed within 7 days from onset compared with those with a later diagnosis ( $> 8$  days).

## DISCUSSION

In INS, loss of proteins, the subsequent hypoalbuminemia, increased activation of the sodium channel in the connective tubule and sodium retention cause oedema and transudation of fluids in to body cavities<sup>(5)</sup>. Puffy eyelids are the most characteristic initial symptom, initially observed in the mornings. During the day, the fluid that causes tissue swelling is affected by gravity and therefore moves downwards, accumulating in the lower parts of the body, such as the ankles or calves. Attentive parents usually notice this initial sign and consult a paediatrician. Urinalysis results with isolated proteinuria are sufficient evidence to suspect INS and refer the child for hospital treatment. In our study material, in 35.3% of cases urinalysis was prompted by puffy eyelids. In 5 cases, the diagnosis was delayed due to puffiness having been misinterpreted as an allergic reaction, with anti-allergic treatment introduced. In these patients, a lack

Badany parametr Parameter	Mediana i zakres/wartość średnia $\pm$ SD Median and range/mean value $\pm$ SD	Norma Norm
Białkomocz (mg/kg/dobę) Proteinuria (mg/kg/day)	247 (51–891)	0,0
W surowicy krwi: Blood serum:		
Albuminy (g/dl) Albumins (g/dL)	2 (1,3–2,5)	3,4–4,2
Białko całkowite (g/dl) Complete protein (g/dL)	4,5 $\pm$ 0,6	6,0–8,0
Cholesterol całkowity (mg/dl) Total cholesterol (mg/dL)	332,8 $\pm$ 104	<170
Triglicerydy (mg/dl) Triglycerides (mg/dL)	222,6 $\pm$ 95,3	<75
Płytki krwi (tys./mm <sup>3</sup> ) Blood platelets (thousand/mm <sup>3</sup> )	360,0 $\pm$ 89	150–400
Fibrynogen (g/l) Fibrinogen (g/L)	6,04 (3,04–15,4)	1,8–3,5
D-dimery (μg/l FEU) D-dimers (μg/L FEU)	1195 (225–3609)	170–550
IgG (mg/dl) IgG (mg/dL)	270 (138–708)	362–1220

Tab. 4. Wyniki badań laboratoryjnych przy przyjęciu do szpitala  
Tab. 4. The laboratory findings on admission



do lekarza. Zlecenie badania ogólnego moczu i jego wynik, w którym stwierdza się izolowany białkomocz, jest wystarczające do wysunięcia podejrzenia IZN i skierowania dziecka do szpitala. W naszym materiale w 35,3% przypadków badanie moczu zlecono właśnie z powodu obrzęku powiek. W 5 przypadkach rozpoznanie było opóźnione, gdyż uznano, że obrzęk powiek pojawił się w wyniku reakcji alergicznej, i zastosowano leki przeciwalergiczne. U tych pacjentów rozpoznanie zostało zweryfikowane ze względu na brak poprawy po wstępnym leczeniu przeciwalergicznym lub pojawieniu się obrzęków w innych partiach ciała. Początkowo stwierdzane poranne obrzęki powiek nasilają się i utrzymują przez całą dobę; dołączają się obrzęki kończyn dolnych i górnych oraz okolicy krzyżowej, widoczne zwłaszcza po nocnym wypoczynku. U kolejnych 43,1% pacjentów badanie ogólne moczu zostało zlecone właśnie z powodu nasilonych obrzęków twarzy i kończyn lub obrzęków całego ciała. W niektórych przypadkach obrzęki były mylone przez rodziców ze przyrostem masy ciała, co wiązano z lepszym apetytem u dziecka. W innych opiekunowie nie zauważyli obrzęków, dopóki nie były one bardzo nasilone i nie zmieniały rysów twarzy dziecka lub dopóki dziecko „nagle nie wyrosło z butów”. Stwierdzenie obrzęków u małego dziecka może być dość trudne, zwłaszcza jeśli nie są one bardzo nasilone, a dziecko ma dobrze rozwiniętą tkankę podskórną. Lekarz badający musi pamiętać, że u dziecka rzadziej mamy do czynienia z „ciastowatymi” obrzękami – częściej występuje gromadzenie wody w tkance śródmiąższowej, co powoduje wzrost napięcia tkanek. Kończyny dolne i górne mają zwiększony obwód, większą spistość, są „twarde” przy ucisku, skóra jest błyszcząca, napięta. W tkankach miękkich brzucha tworzą się „zacieki” płynu – miejsca, gdzie płyn gromadzi się w nadmiarze, powodując uwypuklenie tkanek i ich przejaśnienie (ryc. 1). Najczęściej pojawiają się one w okolicy spojenia łonowego, w dół od ucisku wywołanego przez ściągacz spodni czy majtek. U chłopców pojawia się również obrzęk moszny i prącia (ryc. 2). Niekiedy obrzęki są zlokalizowane asymetrycznie, co wynika np. ze snu dziecka na jednym boku lub ucisku tkanek przez ubranie. Zawsze jednak taka asymetria wymaga analizy pod kątem wystąpienia groźnego w skutkach powikłania zakrzepowego. Dalsza eskalacja zaburzeń prowadzi do przesiąknięcia jam ciała. W przypadku jamy otrzewnowej rodzic może zauważyć powiększenie obwodu brzucha. W naszym materiale w 2/51 przypadków był to powód zgłoszenia się z dzieckiem do lekarza i wykonania badania moczu. W przypadku wysięku do jam opłucnowych dziecko może manifestować objawy duszności. W dalszym etapie hypoalbuminemia skutkuje hipowolemią, łożysko naczyniowe jest niewypełnione, dochodzi do zmniejszenia diurezy i rozwoju przednerkowej niewydolności nerek. U pacjenta występują wówczas bardzo duże obrzęki, z jednoczesnymi cechami hipowolemii (tachykardia, suche śluzówki jamy ustnej, zmniejszenie diurezy i narastające cechy niewydolności nerek). Wśród naszych 51 pacjentów u 3 rodziców zaobserwowali zmniejszenie diurezy.

of improvement after anti-allergic treatment, or oedema manifesting in other areas of the body prompted re-evaluation of the initial diagnosis. The eyelid puffiness initially noticeable only in the mornings increases with time, persisting during the day, and lower/upper limb and lower back oedema follows, evident especially after night rest. In 43.1% of the patients, urinalysis was in fact prompted by aggravating facial and limb or generalised oedema. In some cases, the parents misinterpreted swelling as weight gain associated with increased appetite. In other, the swelling remained unnoticed until it became severe altering the child's facial features, or the child "outgrew" their shoes from one day to another. Diagnosing oedema in young children may be difficult, especially if it is not severe and the child has well-developed subcutaneous tissue. The paediatrician should keep in mind that pitting oedema is less common in children, with water more frequently retained in the parenchymal tissue, causing increased tissue tension. Lower and upper extremities increase in width, the tissue becomes more cohesive, "hard" on compression, the skin appears tight and glossy. In the abdominal soft tissues, visible "streaks" of fluid occur which are areas of excessive fluid retention, causing tissue projection (bulging) and paler colour (Fig. 1). Typically, these signs are seen in the symphyseal region, downwards from the area where trousers or underwear waist band compresses the body. In boys, scrotum or penis oedema may also be present (Fig. 2). Sometimes, the swelling is asymmetrical as a result of the child's preference for sleeping on a given side of the body, or due to compression by clothes. Such an asymmetry, however, should invariably prompt consideration of thromboembolic complications, which are potentially very dangerous. Further exacerbation of the condition leads to transudation of fluids in to body cavities. Where the peritoneal cavity is affected, the child's parents may notice increasing waist. In our study material, in 2/51 cases an increased waist prompted paediatric consultation and urinalysis. In the case of pleural effusion, the child may present with dyspnoea. At a later stage, hypoalbuminemia leads to hypovolemia, blood volume decreases, there is low urine output, and prerenal kidney failure develops. The patient then suffers from major oedema accompanied by signs of hypovolemia (such as tachycardia, dry oral mucosa, reduced diuresis and aggravating symptoms of kidney failure). Among the patients in our study, decreased diuresis was noticed in 3 of them.

In the studied group, in as many as 21.6% of the affected children urinalysis was ordered for other reasons than oedema. Analysis of these symptoms has led us to the conclusion that they may have been caused by biochemical disorders at work in INS, then present for some time. Abdominal pain experienced by 3 children could be the result of mesenteric oedema due to hypoalbuminemia. The pain sensation may be mild, or, alternatively, it may even mimic acute abdominal symptoms, where it is referred to as the so-called "abdominal mesentery" in the course of INS. It differs from the surgically treatable condition by the fact that the pain

W grupie badanych dzieci aż u 21,6% badanie ogólne moczu zlecono z innych powodów niż obrzęki. Analizując te przyczyny, wydaje się, że mogły one wynikać z trwających jakiś czas zaburzeń biochemicznych występujących w IZN. Bóle brzucha, stwierdzone u 3 dzieci, mogły wynikać z obrzęku kręzki w przebiegu hypoalbuminemii. Występujące w tym mechanizmie dolegliwości bólowe brzucha mogą mieć charakter łagodny, ale czasami imitują „ostry brzuch” – jest to tzw. kryza brzuszna w przebiegu IZN. Z chorobą chirurgiczną różnicuje ją fakt, że ból ustępuje po wyrównaniu hypoalbuminemii. Dzieci ze słabiej wyrażonymi dolegliwościami bólowymi mogą mieć gorszy apetyt i ograniczać przyjmowanie płynów – w takiej sytuacji obrzęki mogą być niewielkie lub nieobecne; podobnie jest w przypadkach, gdy dochodzi do dodatkowej utraty płynów, np. w przebiegu wymiotów, biegunki. Brak obrzęków, hypoalbuminemia i odwodnienie sprzyjają powikłaniom zakrzepowym<sup>(6)</sup>.

Kolejne 13,7% dzieci miało zlecone badanie ogólne moczu z powodu nawrotów infekcji górnych dróg oddechowych lub jako kontrolę po infekcji. W rzucie IZN występuje także hipogammaglobulinemia, w której dochodzi do rozwoju wtórnych zaburzeń odporności, zarówno sprzyjających infekcjom dróg oddechowych, jak i mogących przyczynić się do cięższych powikłań, np. pneumokokowego zapalenia otrzewnej<sup>(7-9)</sup>. W naszym materiale aż u 71% dzieci stwierdzono ostry lub przewlekły stan zapalny przy przyjęciu do szpitala, wymagający antybiotykoterapii.

Jedynie u jednego dziecka IZN został rozpoznany na podstawie przypadkowo stwierdzonego białkomoczu, a badanie wykonano z powodu hiperkalcemii u jego brata.

Analiza badanej grupy wskazuje, że wśród dzieci z obrzękami u 62,5% rozpoznanie IZN ustalono w czasie  $\leq 7$  dni, natomiast u 37,5% w ciągu  $> 8$  dni, w tym u 2 po 60 dniach. Wyniki badań laboratoryjnych przy przyjęciu do szpitala i czas uzyskania remisji nie różniły się znacząco pomiędzy dziećmi z wczesnym ( $\leq 7$  dni) oraz późnym ( $> 8$  dni) rozpoznaniem IZN. Mimo tak, wydawałoby się, optymistycznych wyników leczenia IZN powinno być wdrażane jak najszybciej. W zespole tym występują duże zaburzenia białkowe z wahaniami wolemii i stężeń białek transportowych dla hormonów oraz zaburzenia w układzie krzepnięcia i wtórny niedobór odporności. Może to prowadzić do groźnych powikłań. Utrzymujące się zaburzenia w układzie krzepnięcia w kierunku nadkrzepliwości, hiperlipidemia, hipowolemia, zwiększona lepkość krwi sprzyjają powikłaniom zakrzepowo-zatorowym. Ryzyko ich wystąpienia rośnie wraz z nasileniem białkomoczu i spadkiem stężenia albumin. Powikłania te występują rzadko – dotyczą około 3% przypadków – ale stanowią bezpośrednie zagrożenie życia i zdrowia<sup>(10,11)</sup>. W badaniach wykazano, że aż 61% powikłań zakrzepowo-zatorowych u dzieci występuje w okresie 3 miesięcy od rozpoznania IZN<sup>(12)</sup>. Utrata białka z moczem nasila proces szkliwienia kłębuszków nerkowych, prowadząc do zaniknięcia ich funkcji<sup>(4)</sup>. Utrzymujące się zaburzenia lipidowe nasilają miażdżycę<sup>(13)</sup>. W naszym badaniu wykazana została dodatnia korelacja pomiędzy czasem od wystąpienia objawów do postawienia diagnozy a stężeniem cholesterolu całkowitego.

disappears once hypoalbuminemia has been managed. Patients presenting with less severe pain may experience decreased appetite thirst. In such circumstances, swelling may be only slight or even absent. The same applies if additional loss of fluids takes place, e.g. due to vomiting or diarrhoea. Hypoalbuminemia, dehydration and a lack of oedema may all contribute to thromboembolic complications<sup>(6)</sup>. Thirteen point seven per cent of the patients were referred for urinalysis because of recurring respiratory tract infections or as follow-up to infection. INS episodes may also be characterised by hypogammaglobulinaemia. Secondary immune deficiency develops leading to greater disposition for urinary tract and respiratory tract infections, but also potentially to more severe complications, such as pneumococcal peritonitis<sup>(7-9)</sup>. As many as 71% of the children covered by our study required antibiotic therapy upon hospital admission to treat some acute or chronic inflammatory condition.

In one case in our study, INS was identified based on an incidental diagnosis of proteinuria demonstrated by laboratory findings of a test ordered due to hypercalciuria found in the patient's brother.

Analysis has shown that in 62.5% of the children presenting with oedema, INS diagnosis was made within 7 days from onset, whereas in 37.5% the time to diagnosis was longer than 8 days, with 2 patients diagnosed as late as after 60 days. No significant differences were determined in laboratory findings on hospital admission and in time to remission between children with an early ( $\leq 7$  days) and late ( $> 8$  days) diagnosis. Nonetheless, despite such seemingly optimistic results, INS is a condition requiring prompt treatment. It is a syndrome characterised by serious protein disorders, abnormal blood volume, imbalance of hormone transporting proteins as well as abnormal coagulation and secondary immune deficiency, potentially resulting with serious complications. Overcoagulation, hyperlipidaemia, hypovolaemia and increased blood viscosity may cause thromboembolic complications. The risk increases with elevating proteinuria and decreasing albumin level. Such complications tend to be rare, affecting as little as 3% of patients, yet they are life-threatening<sup>(10,11)</sup>. Studies have shown as much as 61% of thromboembolic complications in children to occur within 3 months from NS diagnosis<sup>(12)</sup>. Proteinuria leads to hyalinization of renal glomeruli and ultimately rendering them non-functional<sup>(4)</sup>. Persistent abnormal lipid levels contribute to atherosclerosis disease<sup>(13)</sup>. Our study has demonstrated a positive correlation between time to diagnosis and total cholesterol level.

## CONCLUSIONS

In 37.5% of paediatric INS patients the diagnosis is delayed, in spite of oedema.

In 71% of children, signs of an acute or chronic inflammatory condition accompany INS.

## WNIOSKI

U 37,5% dzieci z IZN rozpoznanie choroby zostaje ustalone z opóźnieniem, mimo stwierdzanych obrzęków.

U 71% dzieci stwierdza się cechy ostrego lub przewlekłego stanu zapalnego.

### Konflikt interesów

*Autorki nie zgłaszają żadnych finansowych ani osobistych powiązań z innymi osobami lub organizacjami, które mogłyby negatywnie wpłynąć na treść publikacji oraz rościć sobie prawo do tej publikacji.*

### Piśmiennictwo / References

1. Ziółkowska H, Bałasz-Chmielewska I, Grenda R *et al.*: Zalecenia Polskiego Towarzystwa Nefrologii Dziecięcej (PTNFD) dotyczące postępowania z dzieckiem z zespołem nerczycowym. *Forum Nefrologiczne* 2015; 8: 238–256.
2. KDIGO Clinical Practice Guideline for Glomerulonephritis. *Kidney International Supplements* 2012; 2: 170–171.
3. Vivarelli M, Massella L, Ruggiero B *et al.*: Minimal change disease. *Clin J Am Soc Nephrol* 2017; 12: 332–345.
4. Sieniawska M, Wyszynska T (eds.): *Nefrologia dziecięca. Tom I: Zespół nerczycowy. Ośrodek Informacji Naukowej „Polfa” Sp. z o.o., Warszawa 2003.*
5. Teoh CW, Robinson LA, Noone D: Perspectives on edema in childhood nephrotic syndrome. *Am J Physiol Renal Physiol* 2015; 309: F575–F582.

### Conflict of interest

*Authors of this publication do not report any financial or personal connections with other people or organizations which would have had influence on the content of the publication or which would claim the rights to this publication.*

6. Kerlin BA, Blatt NB, Fuh B *et al.*: Epidemiology and risk factors for thromboembolic complications of childhood nephrotic syndrome: a Midwest Pediatric Nephrology Consortium (MWPNC) study. *J Pediatr* 2009; 155: 105–110.
7. Skrzypczyk P, Szymanik-Grzelak H, Pańczyk-Tomaszewska M *et al.*: [Steroid-resistant nephrotic syndrome complicated with severe *Streptococcus pneumoniae* peritonitis in a 10-year-old girl – case report]. *Pol Merkur Lekarski* 2013; 35: 363–363.
8. Kemper MJ, Altrogge H, Ganschow R *et al.*: Serum levels of immunoglobulins and IgG subclasses in steroid sensitive nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol* 2002; 17: 413–417.
9. Youssef DM, Salam SM, Karam RA: Prediction of steroid response in nephrotic syndrome by humoral immunity assessment. *Indian J Nephrol* 2011; 21: 186–190.
10. Suri D, Ahluwalia J, Saxena AK *et al.*: Thromboembolic complications in childhood nephrotic syndrome: a clinical profile. *Clin Exp Nephrol* 2014; 18: 803–813.
11. Kerlin BA, Ayoob R, Smoyer WE: Epidemiology and pathophysiology of nephrotic syndrome-associated thromboembolic disease. *Clin J Am Soc Nephrol* 2012; 7: 513–520.
12. Andrew M, Brooker LA: Hemostatic complications in renal disorders of the young. *Pediatr Nephrol* 1996; 10: 88–99.
13. Vaziri ND: Disorders of lipid metabolism in nephrotic syndrome: mechanisms and consequences. *Kidney Int* 2016; 90: 41–52.