

Lek. med. Agnieszka Pukajło-Marczyk
Katedra i Klinika Nefrologii Pediatricznej
Uniwersytet Medyczny we Wrocławiu
Asystent

„Udział hemopeksyny, TNF-alfa i IL-13 w rozwoju białkomoczu nerczycowego u dzieci.”

Rozprawa na stopień doktora nauk medycznych w zakresie medycyny

Streszczenie

Wstęp: Pomimo wielu badań, patogeneza białkomoczu nerczycowego nie została do końca wyjaśniona. Wśród prawdopodobnych mechanizmów sprawczych bierze się pod uwagę krążące czynniki, które zwiększają przepuszczalność bariery filtracyjnej kłębuszka nerkowego, w tym cytokiny: TNF-alfa, IL-13 oraz hemopeksynę.

Cel: Celem pracy była ocena stężenia hemopeksyny, TNF-alfa i IL-13 w surowicy i moczu dzieci z idiopatycznym zespołem nerczycowym oraz z zespołem nerczycowym na tle innych glomerulopatii. Istotą badania było określenie roli tych czynników w rozwoju białkomoczu nerczycowego oraz ocena ich przydatności jako markerów przebiegu choroby.

Materiał: Badaniem objęto 61 dzieci z zespołem nerczycowym. Pacjenci zostali podzieleni na 2 grupy w zależności od rozpoznania: grupa pierwsza liczyła 51 dzieci z idiopatycznym zespołem nerczycowym (grupa IZN, 19 dziewczynek i 32 chłopców, w wieku od 1,25-18 lat, średnia wieku 8,86±5,2 lat), do grupy drugiej zakwalifikowano 10 dzieci z zespołem nerczycowym na podłożu wtórnych glomerulopatii (grupa WZN, 7 dziewczynek i 3 chłopców, w wieku od 5 do 17,5 lat, mediana wieku 15 lat). Grupę IZN podzielono na podgrupy w zależności od liczby nawrotów choroby (dzieci z pierwszym incydentem IZN vs dzieci z kolejnymi nawrotami) oraz stosowanego leczenia (dzieci leczone wyłącznie glikokortykosteroidami vs dzieci wymagające dodatkowo leków immunosupresyjnych). Zgodnie z celem pracy pacjenci, u których wykonano biopsję nerki, zostali zakwalifikowani do różnych grup w oparciu o rozpoznanie histopatologiczne (MCD, MGN, FSGS). Grupę kontrolną stanowiło 18 dzieci, nie różniących się wiekiem, z moczeniem nocnym lub podejrzeniem wady układu moczowego, którą ostatecznie wykluczono.

Metody: Stężenie hemopeksyny, TNF-alfa i IL-13 w surowicy i w moczu oznaczano metodą ELISA, jednorazowo u dzieci zdrowych, dwukrotnie u chorych - w ostrej fazie choroby i w remisji. Pozostałe badania biochemiczne wykonywano przy użyciu rutynowych metod stosowanych w lokalnym laboratorium.

Wyniki:

Stwierdzono istotny wzrost hemopeksyny, TNF-alfa i IL-13 w surowicy i moczu u wszystkich chorych w ostrym okresie choroby w porównaniu do zdrowych ($p < 0,0000$). W remisji stężenia badanych czynników ulegały znaczącemu obniżeniu, ale nadal pozostawały istotnie wyższe niż w grupie kontrolnej ($p < 0,0000$).

U dzieci z pierwszym incydem IZN wykazano znaczący spadek wydalania IL-13 z moczem w porównaniu z grupą dzieci z kolejnymi nawrotami, niezależnie od fazy choroby (w fazie ostrej: $p < 0,0475$, w fazie remisji: $p < 0,0181$). Stwierdzono ponadto, że u dzieci w kolejnych rzutach, po osiągnięciu remisji, surowicze stężenie TNF - alfa oraz wydalanie Hpx z moczem istotnie wzrasta w porównaniu do pacjentów z pierwszym epizodem IZN (dla wartości TNF-alfa $p < 0,0134$, dla Hpx $p < 0,0062$).

Nie wykazano istotnego wpływu leków immunosupresyjnych na surowicze stężenia Hpx, TNF-alfa oraz IL-13, zarówno w fazie rzutu jak i w remisji IZN. Stwierdzono natomiast, że w grupie dzieci leczonych wyłącznie GKS, wydalanie Hpx z moczem jest zależne od aktywności choroby: wyższe w fazie ostrej ($p < 0,0261$), a niższe w fazie remisji ($p < 0,0017$) w porównaniu do wartości obserwowanych u dzieci leczonych dodatkowo lekami immunosupresyjnymi. W odniesieniu do IL-13, zaobserwowano w okresie remisji istotnie niższe jej stężenie w moczu pacjentów leczonych wyłącznie GKS ($p < 0,0111$).

Surowicze stężenia Hpx, TNF-alfa oraz IL-13 nie różnicują dzieci z IZN od dzieci z wtórnym ZN. Jedynie wydalanie IL-13 jest istotnie wyższe w grupie dzieci z IZN i to wyłącznie w ostrej fazie choroby ($p < 0,0499$).

U wszystkich chorych dzieci, w okresie remisji wykazano istotnie wyższe stężenie Hpx w moczu dzieci z MGN w porównaniu do pacjentów z MCD ($p < 0,0107$). Wyższe jej wartości w moczu obserwowano także w tej grupie chorych, w odniesieniu do pacjentów z ogniskowo-szkliwiejącym kłębuszkowym zapaleniem nerek (FSGS), jednak różnica nie była istotna statystycznie. Dodatkowo, w ostrej fazie choroby, w grupie dzieci z IZN, zaobserwowano zwiększone wydalanie TNF-alfa u pacjentów z rozpoznaniem MCD w porównaniu do MGN, ale różnica pozostawała na granicy istotności statystycznej.

Wnioski:

- Wzrost stężeń Hpx, TNF-alfa i IL-13 w surowicy i w moczu w aktywnej fazie IZN oraz ich znaczący spadek w okresie remisji wskazują na istotną rolę tych czynników w rozwoju białkomoczu nerczycowego.
- Wzajemne korelacje pomiędzy Hpx, TNF-alfa i IL-13 dodatkowo wzmacniają sugestię za współdziałaniem tych molekuł w patogenezie IZN.
- Za bezpośrednim związkiem TNF-alfa w procesie inicjacji zaburzeń przepuszczalności bariery filtracyjnej kłębuszka przemawia dodatnia korelacja pomiędzy wartościami tej monokiny w surowicy a nasileniem białkomoczu.
- Podwyższone wartości stężeń Hpx, TNF-alfa i IL-13 w surowicy i w moczu dzieci z IZN, utrzymujące się po osiągnięciu remisji, świadczą o utrzymywaniu się pobudzenia układu odpornościowego i konieczności kontynuacji terapii.
- Stężenie IL-13 i Hpx w moczu może być przydatnym wskaźnikiem rokowniczym przebiegu IZN. Przemawia za tym zwiększone wydalanie tych czynników z moczem dzieci z kolejnymi nawrotami IZN oraz wymagających leczenia immunosupresyjnego, w porównaniu do chorych z pierwszym epizodem, niezależnie od fazy choroby.
- Wartości stężeń IL-13, zarówno w moczu jak i w surowicy, nie różnicują podłoża morfologicznego zmian u dzieci z IZN. Przydatnym do takiej oceny może być wydalanie z moczem TNF-alfa oraz Hpx w okresie remisji.
- Podobne jak w IZN, zachowanie się wybranych czynników w grupie dzieci z wtórnym zespołem nerczycowym dowodzi, że są one uwikłane w rozwój nerczycowego białkomoczu, niezależnie od pierwotnej etiologii. Potwierdzeniem może być także brak istotnych różnic w odniesieniu do wartości stężeń Hpx oraz TNF-alfa, zarówno w surowicy jak i w moczu, niezależnie od fazy choroby.
- Znacząco wyższe wydalanie IL-13 z moczem w aktywnej fazie IZN w porównaniu do WZN sugeruje, że ta, Th1-zależna cytokina, odgrywa wiodącą rolę w rozwoju białkomoczu nerczycowego w IZN u dzieci. Jednak mała liczebność i hetegrogenność grupy pacjentów z WZN nakazuje dużą ostrożność w formułowaniu ostatecznego wniosku.