

Progresja przewlekłej choroby nerek u dzieci z wadami układu moczowego

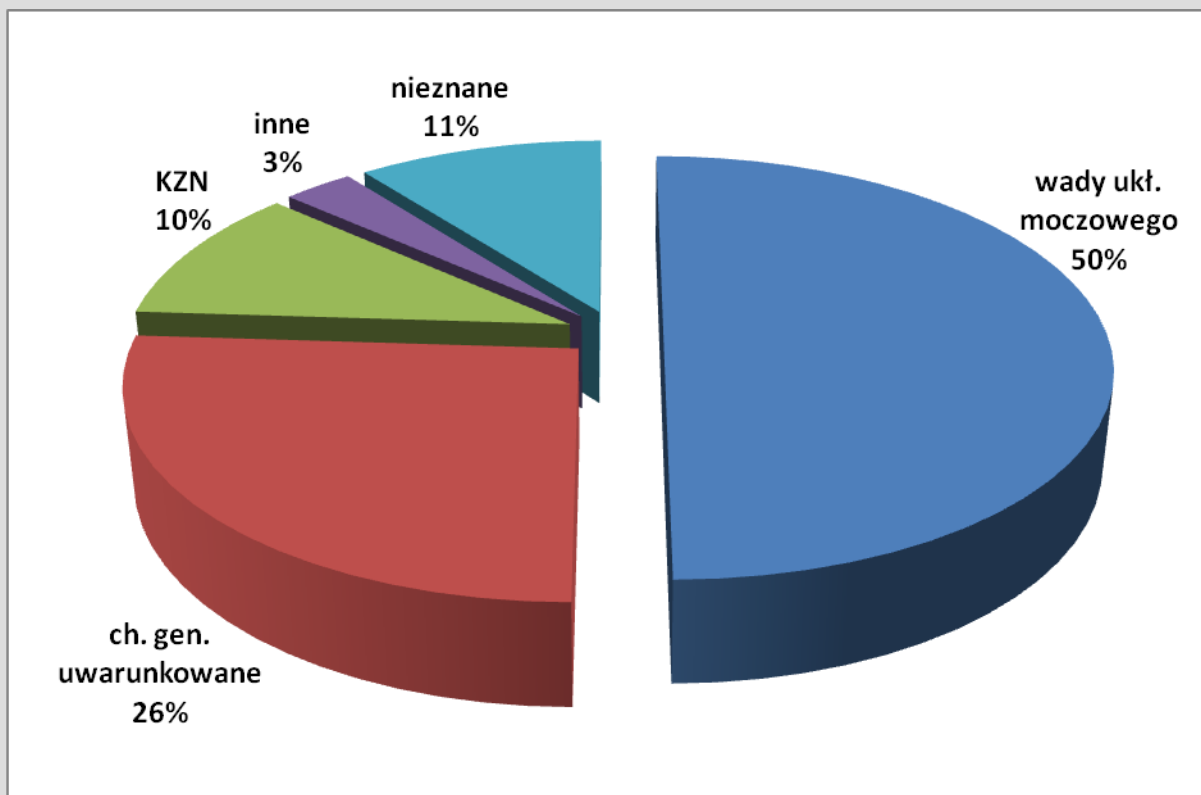
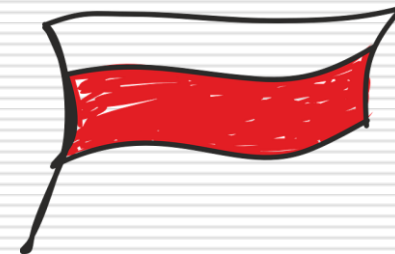
Danuta Zwolińska

Katedra i Klinika Nefrologii Pediatricznej
Uniwersytet Medyczny we Wrocławiu



Poland

Udział wad wrodzonych w rozwoju SNN u dzieci w Polsce



Dane z Polskiego Rejestru Dzieci Leczonych Nerkozastępczo – 2012.
opracowane przez grupę A. Żurowskiej

Epidemiology of chronic kidney disease in children

Jérôme Harambat • Karlijn J. van Stralen •
Jon Jin Kim • E. Jane Tizard

Pediatr.Nephrol, 2012,27,363



Table 1 Selected studies on the causes of chronic kidney disease in children

Study [reference]	Causes of CKD			Causes of ESRD			
	NAPRTCS [12]	Italian Registry [5]	Belgian Registry [13]	ANZDATA [27]	ESPN/ERA-EDTA Registry [28]	UK Renal Registry [29]	Japanese Registry [30]
Population	CKD (GFR<75)	CKD (GFR<75)	CKD (GFR<60)	ESRD (RRT)	ESRD (RRT)	ESRD (RRT)	ESRD (RRT)
Age range	0–20	0–19	0–19	0–19	0–15	0–15	0–19
Patients	Registered 1994–2007	Incident 1990–2000	Incident 2001–2005	Incident 2003–2008	Incident 2008	Incident 2004–2008	Prevalent 1990–2000
Number of cases	7,037	1,197	143	369	499	428	582
Etiology							
CAKUT	3,361 (48%)	689 (58%)	84 (59%)	127 (34%)	182 (36%)	184 (43%)	208 (36%)
Hypodysplasia ± reflux nephropathy	1,907	516	66	95		135	198
Obstructive uropathy	1,454	173	18	32		49	10
Glomerulonephritis	995 (14%)	55 (5%)	10 (7%)	108 (29%)	76 (15%)	78 (18%)	130 (22%)
HUS	141 (2%)	43 (4%)	9 (6%)	9 (2%)	29 (6%)		13 (2%)
Hereditary nephropathy	717 (10%)	186 (15%)	27 (19%)		112 (22%)		69 (12%)
Congenital NS	75	13	5	7		15	34
Metabolic disease			5		17	18	
Cystinosis	104	22	2	4			2
Cystic kidney disease	368 (5%)	101 (8%)	13 (9%)	25 (7%)	59 (12%)	49 (11%)	35 (6%)
Ischemic renal failure	158 (2%)	49 (4%)	3 (2%)	8 (2%)	11 (2%)		11 (2%)
Miscellaneous	1,485 (21%)	122 (10%)	10 (7%)	65 (18%)	52 (10%)	19 (4%)	83 (14%)
Missing/unknown	182 (3%)	40 (3%)		16 (4%)	37 (7%)	65 (15%)	34 (6%)

CKD, chronic kidney disease; ESRD, end-stage renal disease; RRT, renal replacement therapy; GFR, glomerular filtration rate (ml/min/1.73 m²); CAKUT, congenital anomalies of the kidney and urinary tract; NS, nephrotic syndrome; HUS, hemolytic uremic syndrome; NAPRTCS, North American Pediatric Renal Trials and Collaborative Studies; ANZDATA, Australia and New Zealand Dialysis and Transplant Registry; ESPN/ERA-EDTA Registry, European Registry for Children on Renal Replacement Therapy

Progresja przewlekłej choroby nerek w zależności od etiologii PCHN (Glomerular vs non glomerular)

- 4166 dzieci z PCHN II-IV, p. końcowy: eGFR-15 ml/min/1,73m² lub RRT (baza NAPRTCS)

Table 2. Time to progression: Kaplan-Meier rates

Patient Variables	1-Year Progression Rate (%)	3-Year Progression Rate (%)	Median Months to Progression
Primary diagnosis			
obstructive uropathy	10.8	29.4	67.2
<u>focal segmental glomerulosclerosis</u>	<u>31.7</u>	<u>61.7</u>	<u>22.9</u>
renal dysplasia	14.3	39.3	54.0
reflux nephropathy	10.5	28.4	88.5
other	18.2	39.7	52.3

- FSGS – niezależny czynnik ryzyka progresji (w wieloczynnikowej analizie)

Association Between Clinical Risk Factors and Progression of Chronic Kidney Disease in Children JASN, 2010,5,2172

Amy O. Staples,* Larry A. Greenbaum,[†] Jodi M. Smith,[‡] Debbie S. Gipson,[§] Guido Filler,^{||}
Bradley A. Warady,[¶] Karen Martz,^{**} and Craig S. Wong*



Czynniki ryzyka PCHN u dzieci z wadami UM.



Czynniki niemodyfikowalne

- ☐ Rodzaj wady
- ☐ Stopień PCHN w momencie rozpoznania
- ☐ Wiek
- ☐ Rasa
- ☐ Czynniki antropometryczne
- ☐ Geny

Czynniki modyfikowalne

- ☐ Nadciśnienie tętnicze
- ☐ Proteinuria
- ☐ ZUM
- ☐ Anemia
- ☐ Status socjoekonomiczny

Renal outcome in patients with congenital anomalies of the kidney and urinary tract

Kidney Int.,2009,76,538

Simone Sanna-Cherchi^{1,2,9}, Pietro Ravani^{3,9}, Valentina Corbani^{2,9}, Stefano Parodi⁴, Riccardo Haupt⁴,



- 321 dzieci z CAKUT; 6 kategorii (**A.** pojedyncza nerka, **B.** jednostronna hipodysplazja, **C.** obustronna hipoplazja, **D.** hipodysplazja z PUV lub zwężeniem moczowodu, **E.** nerka torbielowata, **F.** nerka podkowiasta) A-C: z lub bez innych anomalii(follow up- do 30 r.ż.)

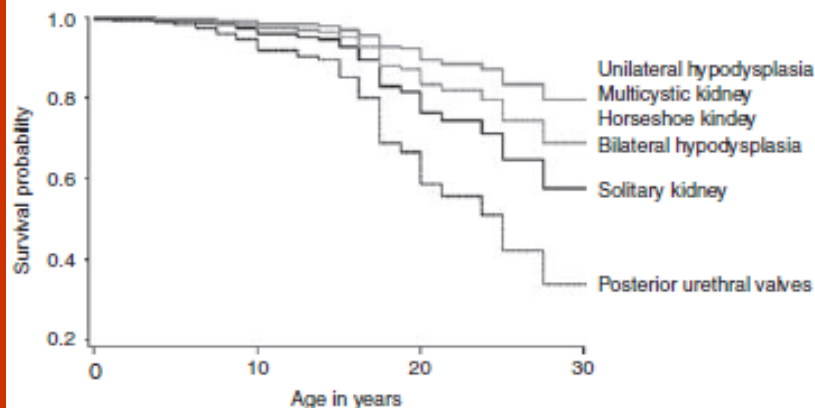


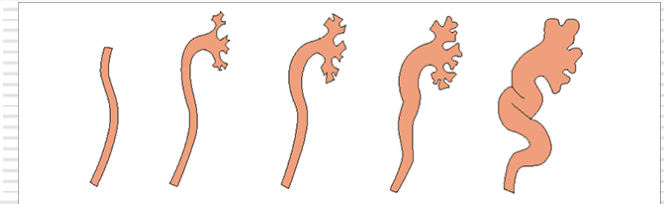
Figure 1 | Survival probabilities by CAKUT category, adjusted for the concomitant presence of vesicoureteral reflux, time-varying values of serum creatinine (mg per 100 ml) and proteinuria (≥ 1 g/day vs less), and referral period (before 1990 vs 1990 and thereafter).

Ryzyko dializoterapii jest istotnie wyższe u pacjentów z hipodysplazją i PUV w porównaniu z innymi wadami (niezależnie od innych czynników)

Renal outcome in patients with congenital anomalies of the kidney and urinary tract

Kidney Int.,2009,76,538

Simone Sanna-Cherchi^{1,2,9}, Pietro Ravani^{3,9}, Valentina Corbani^{2,9}, Stefano Parodi⁴, Riccardo Haupt⁴,



- Obecność OPM – dodatkowym obciążeniem przyspieszającym progresję PCHN u dzieci z CAKUT

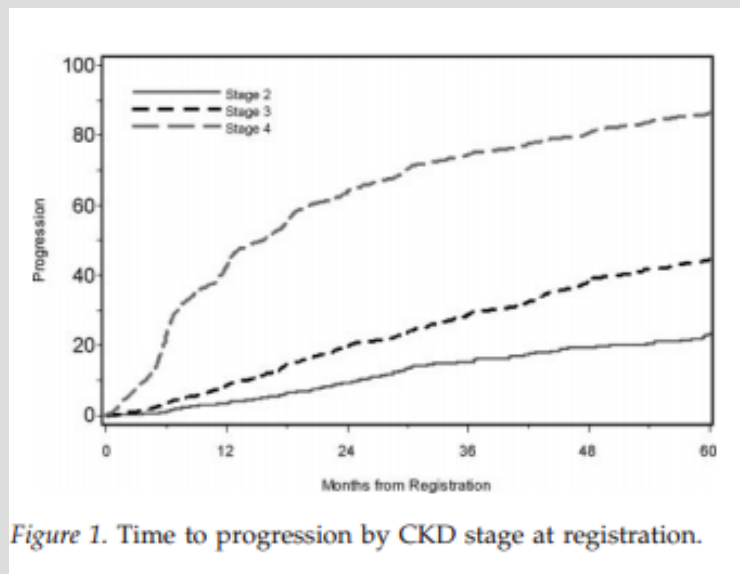
Table 2 | Hazard ratios (HRs) and 95% confidence intervals (95% CI) by combination of CAKUT category and concomitant vesicoureteral reflux (model adjusted for time-varying levels of serum creatinine and proteinuria, and stratified by referral period; multiplicative model)

CAKUT category ^a	Vesicoureteral reflux			
	VUR absent		VUR present	
	HR	95% CI	HR	95% CI
Solitary kidney	2.42	1.08, 5.40	7.50	2.72, 20.68
Bilateral hypodysplasia	1.78	0.49, 6.52	5.52	1.04, 29.37
Posterior urethral valves	5.10	1.88, 13.1	15.8	2.8, 88.8

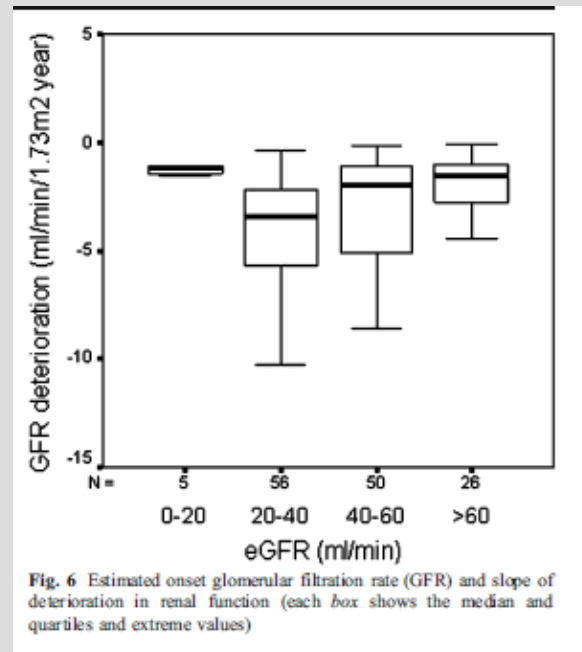
^aReference category: multicystic kidney, horseshoe kidney, unilateral hypodysplasia.
VUR: vesicoureteral reflux.

Ubytek filtracji kłębuszkowej w zależności od eGFR w momencie rozpoznania

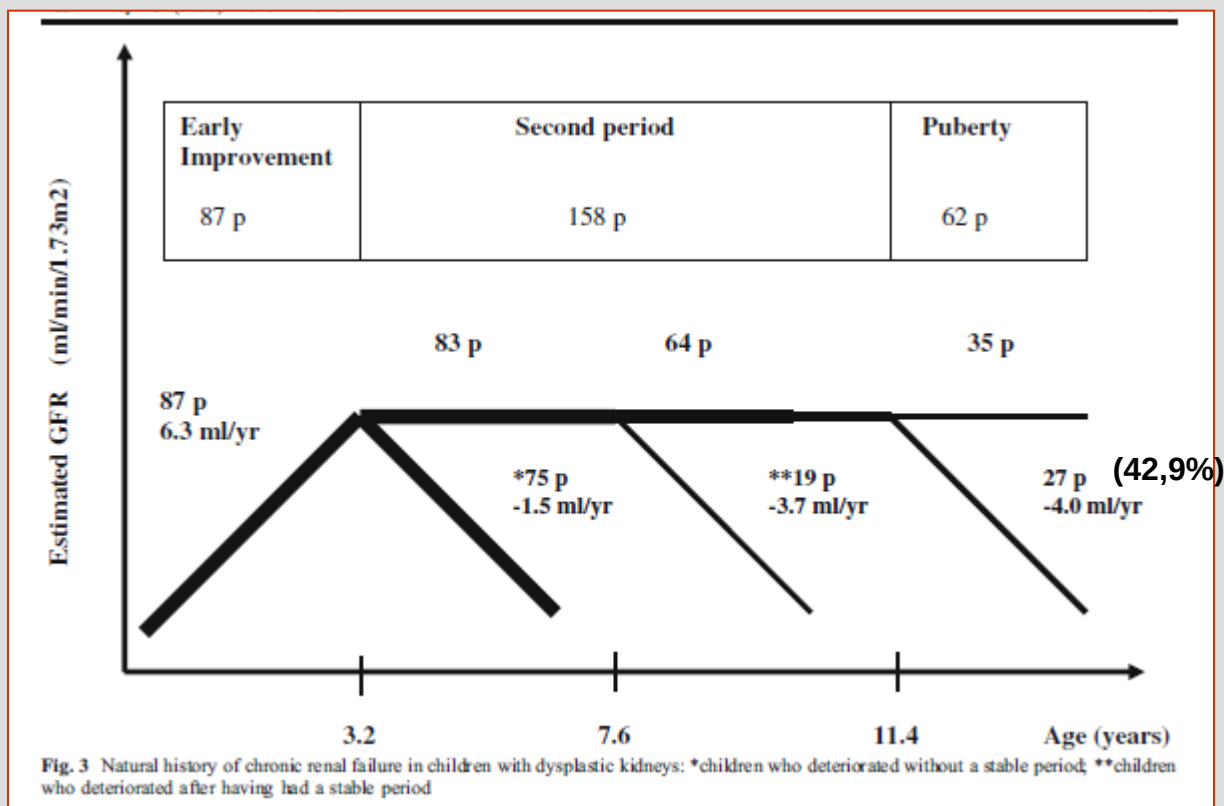
- Populacja > 4000 dzieci z PCHN, $\frac{3}{4}$ z wadami



- 176 dzieci tylko z wadami (dysplazja, nefropatia zaporowa i odpływowa)



Wiek dziecka z wadą a progresja PCHN



Puberty is associated with increased deterioration of renal function in patients with CKD: data from the Italkid Project

Gianluigi Ardissino,¹ Sara Testa,¹ Valeria Daccò,¹ Fabio Paglialonga,¹ Sara Viganò,¹



Table 1 Population characteristics

	Patients
N	935*
Sex (F/M)	251/684
Mean age (years)	6±5.3
Mean calculated glomerular filtration rate (ml/min/1.73 m ²)	42.7±22.4
Hypodysplasia + urological abnormalities	703
Primary vesicoureteral reflux	411
Posterior urethral valves	168
Neurogenic bladder	5
Other urinary tract abnormalities	67
Isolated hypodysplasia	232

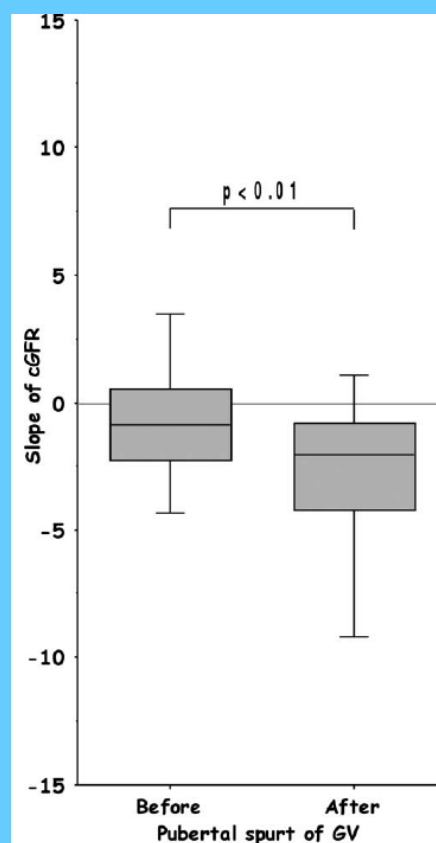
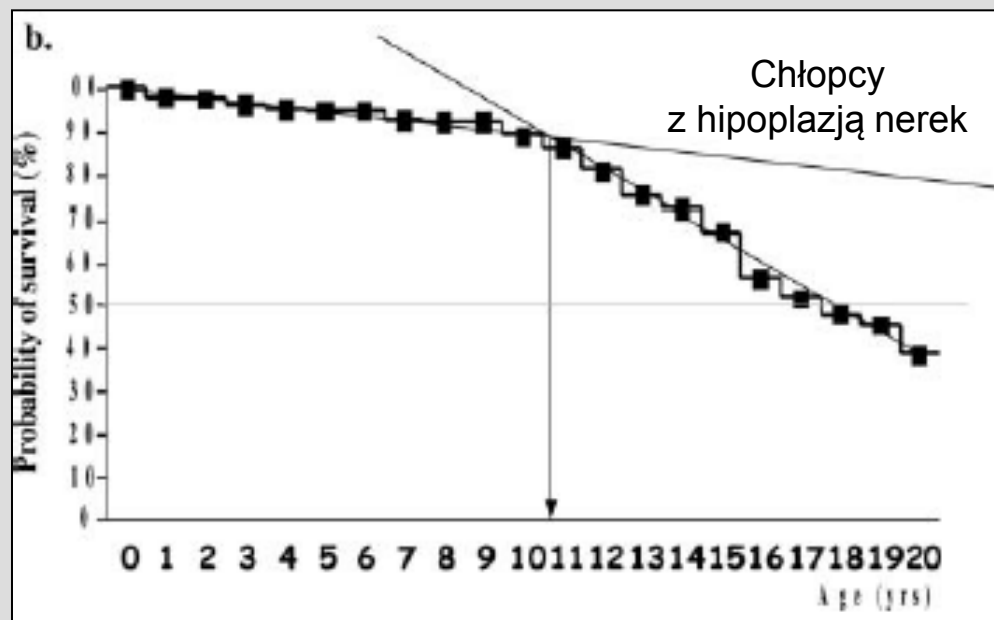


Figure 3 Box-plot of the slope of the calculated glomerular filtration rate (cGFR) over time before and after the pubertal growth spurt in a subgroup (n=40) of patients. GV, growth velocity.

Puberty is associated with increased deterioration of renal function in patients with CKD: data from the Italkid Project

Gianluigi Ardissino,¹ Sara Testa,¹ Valeria Daccò,¹ Fabio Paglialonga,¹ Sara Viganò,¹



Przyczyny:

- ☐ bezpośredni uszkadzający wpływ hormonów (bad. eksperymentalne)
- ☐ Pośredni wpływ hormonów na zmiany metaboliczne, wpływające na proces włóknienia
- ☐ Skok wzrostowy, wzrost RR
- ☐ Inne?

Czynniki antropometryczne a progresja PCHN

- ❑ 69 dzieci, śr. wiek: $9,2 \pm 5,8$ lat, eGFR: 43 ± 18 ml/min/1,73m²
- ❑ Etiologia: pozakłębuszkowa, głównie CAKUT
- ❑ Czas obserwacji -3 lata

Table 4 Change of anthropometric indices in patients with progressive CRF and those with stable renal function over 3 years of observation

Variable	Group with progressive CRF <i>n</i> =39		Group with stable CRF and/or improvement <i>n</i> =30	
	Mean±SD	<i>P</i>	Mean±SD	<i>P</i>
Height (cm)	133±32 vs. 147±26	0.0001	115±37 vs. 132±28	0.0001
Body mass (kg)	34.5±18.8 vs. 44±18.3	0.0001	25.6±17.9 vs. 32±17	0.0001
Height percentile	33.5±24 vs. 39±29	0.058	29.5±26.9 vs. 31±29	0.32
Body mass percentile	34.8±30 vs. 43.5±31	0.004	26.2±25.7 vs. 33±32	0.13
Body surface area (m ²)	1.16±0.4 vs. 1.36±0.4	0.0001	0.94±0.4 vs. 1±0.39	0.0001
Body mass index	18±3.5 vs. 18.9±3.4	0.005	16.9±2.8 vs. 17.5±2.7	0.19

**Wpływ czynników modyfikowalnych
na progresję PCHN
u dzieci z wadami**

Progression of Pediatric CKD of Nonglomerular Origin in the CKiD Cohort

CJASN, 2015,10,571

Sahar A. Fathallah-Shaykh, Joseph T. Flynn, Christopher B. Pierce, Alison G. Abraham, Tom D. Blydt-Hansen, Susan F. Massengill, Marva M. Moxey-Mims, Bradley A. Warady, Susan L. Furth, and Craig S. Wong

- ❑ 522 CKD dzieci w wieku 1-16 lat (48 ośrodków z USA i Kanady)
- ❑ Przyczyny CKD: CAKUT(69%): uropatia zaporowa, hipo/dysplazja, nefropatia refluksowa, inne CAKUT(4%),inne wrodzone choroby nerek.
- ❑ eGFR: 30-90ml/min/1,73m² (śr. 52ml/min/1,73m²)
- ❑ Czas obserwacji: śr. 4,4 lat
- ❑ **Punkty końcowe**
- ❑ Roczny spadek eGFR w zależności od wartości Up/c , SBP, DBP i obu tych zmiennych równocześnie

Średni roczny ubytek eGFR w całej grupie: 1,3 ml/min,73m²



Spadek eGFR w zależności od wyjściowych wartości białkomoczu i wartości RR



- ❑ Dwukrotny wzrost **Up/c** – spadek eGFR większy o 0,3 ml/min/1,73m²/rok (Up/c 0,25, 0,5, 1,0, 2,0 → obniżenie eGFR: 1,3 -1,6-1,8-2,1 ml/min/1,73m²/rok, odpowiednio)
- ❑ Wyższe wartości standaryzowanego **SBP**- o 1 jednostkę → spadek eGFR o 0,4 ml/min/1,73m²/rok (u dzieci przy 50pc-spadek 1,2, a przy 90pc-1,7 ml/min/1,73m²/rok)
- ❑ Wyższe wartości standaryzowanego **DBP** były również związane z większym spadkiem eGFR ale bez różnic statystycznych

Zależności te były podobne również po uwzględnieniu wieku, płci, BMI, leków ACEi oraz ARB

Czy spadek eGFR u dzieci z PCHN i białkomoczem zależy od statusu RR ?

Table 3. Estimated declines in GFR by combined baseline urinary protein-to-creatinine ratio and BP status

Baseline Up/c	Normotensive (BP < 90th Percentile) (n=358)			Elevated BP (BP ≥90th Percentile) (n=164)		
	Patients (n)	Median (IQR) Baseline GFR (ml/min per 1.73 m ²)	Mean Change in GFR (ml/min per 1.73 m ² per yr) (95% CI) ^a	Patients (n)	Median (IQR) Baseline GFR (ml/min per 1.73 m ²)	Mean Change in GFR (ml/min per 1.73 m ² per yr) (95% CI) ^a
<0.5	229	53 (42, 69)	-0.8 (-1.2 to -0.4)	94	58 (44, 71)	-1.9 (-2.5 to -1.2)
≥0.5	129	39 (29, 51)	-1.8 (-2.4 to -1.2)	70	40 (30, 49)	-1.7 (-2.4 to -1.0)
P value for difference		<0.001 ^b	0.01 ^a		<0.001 ^b	0.77 ^a

Test for heterogeneity of association between baselineUp/c and GFR change by BP status: P=0.08.95% CI.

^aEstimates of change in GFR and reported P values derived from multivariable linear mixed-effects model adjusting for baseline Up/c, baseline BP status, baseline age, sex, race, current BMI z-score, and current angiotensin-converting enzyme inhibitor/angiotensin-receptor blocker use.

^bDerived from Wilcoxon rank-sum test.

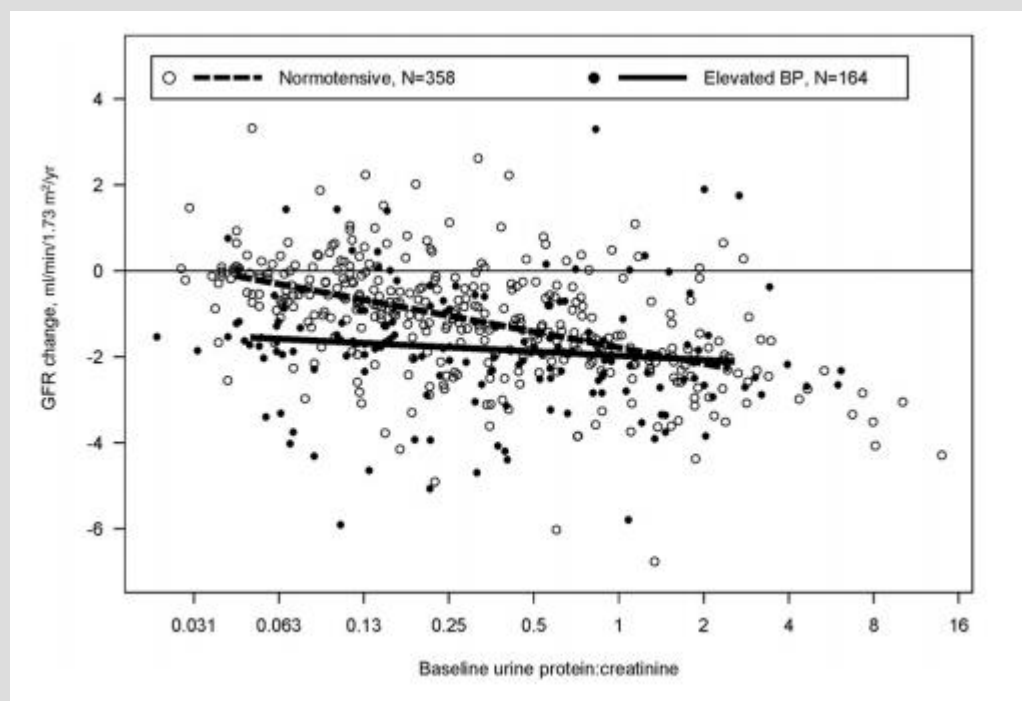
U dzieci z podwyższonym RR nie wykazano związku białkomoczu ze spadkiem eGFR.

Dzieci z prawidłowym i podwyższonym Up/c miały podobny roczny ubytek filtracji kłębuszkowej

Progression of Pediatric CKD of Nonglomerular Origin in the CKiD Cohort

Sahar A. Fathallah-Shaykh, Joseph T. Flynn, Christopher B. Pierce, Alison G. Abraham, Tom D. Blydt-Hansen, Susan F. Massengill, Marva M. Moxey-Mims, Bradley A. Warady, Susan L. Furth, and Craig S. Wong

- Dodatkowy czynnik ryzyka nie wpływa na przyspieszenie progresji PCHN (roczny spadek eGFR jest podobny jak w przypadku 2 czynników ryzyka)



Risk factors for renal failure in children with non-glomerular nephropathies

Pediatr Nephrol (2004) 19:178–186

Table 3 Kidney function after 3 years of observation in patients with progressive CRF and those with stable renal function

Variable	Group with progressive CRF <i>n</i> =39		Group with stable CRF or improvement <i>n</i> =30		<i>P</i>
	Mean (%)	SD (Range)	Mean (%)	SD (Range)	
Creatinine clearance (ml/min per m ²)	38.2	20.5	49.5	20	0.02
Kidney length (cm)	8.7	0.7	8.3	1.2	0.2
Proteinuria (g/24 h)**	0.52	0.7	0.26	0.7	0.022
		(0–3.4)		(0–4.0)	
Patients with proteinuria*	21 (53.8%)		8 (26.6%)		0.03
SBP (mmHg)	115	17	105	14	0.014
DBP (mmHg)	67	13	63	12	0.2
24-h SBP (mmHg)	118	10	113	10	0.1
24-h DBP (mmHg)	69	7	67	6	0.19
24-h MAP (mmHg)	87	7	83	7	0.08
SBP day (mmHg)	121	10	117	10	0.15
DBP day (mmHg)	72	8	71	7	0.5
MAP day (mmHg)	89	8	83	7	0.26
SBP night (mmHg)	110	22	109	12	0.8
MAP night (mmHg)	83	7	78	7	0.049
No. of hypotensive drugs*	1.6	1.3	1.3	1.1	0.26
		(0–5)		(0–4)	

Pacjenci z progresją PCHN: większa dobowa proteinuria,
wyższe wartości SDP i MAP

Arterial Hypertension and Progression of Chronic Kidney Disease in Children During 10-Year Ambulatory Observation

Agnieszka Ksiazek, Joanna Klosowska, Katarzyna Sygulla, Piotr Adamczyk, Katarzyna Ziora, Maria Szczepanska

Clinical and Experimental Hypertension, 2012;

Table 2. Mean values of SBP, DBP, MAP, and eGFR in the whole group and after the separation of children into with and without HTN

Parameter	Whole group (n = 46)		Children with HTN (n = 28)		Children without HTN (n = 18)	
	B	E	B	E	B	E
Mean SBP (mm Hg)	105 ± 19	108 ± 17	105 ± 19	108 ± 16	97 ± 14	108 ± 21
Mean DBP (mm Hg)	65 ± 15	69 ± 14	64 ± 15	69 ± 13	59 ± 13	67 ± 15
Mean MAP (mm Hg)	78 ± 16	82 ± 14	78 ± 15	82 ± 13	79 ± 13	81 ± 17
eGFR (mL/min/1.73 m ²)	52.2 ± 28.5	30.3 ± 19.3 ^a	54.8 ± 31.5	28.9 ± 18.1 ^b	48.3 ± 23.4	32.3 ± 21.4 ^c

- ❑ Spadek eGFR: 5,7 ± 9,5 mL/min/1,73m²/rok w całej grupie
- ❑ Wyższy w dzieci z NT (8,1 ± 11,4 vs 2,4 ± 4,0 mL/min/1,73m²/rok, p < 0.02)
- ❑ Wyższy w grupie dzieci z KZN < POZN, POZN z CACUT (p < 0.01)

Strict Blood-Pressure Control and Progression of Renal Failure in Children

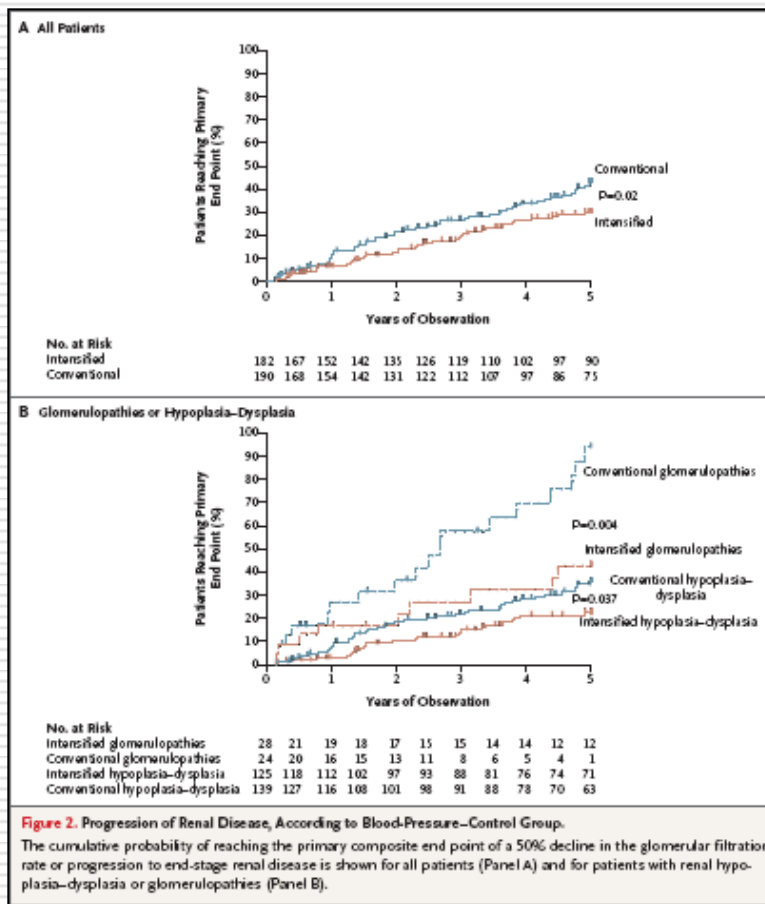
The ESCAPE Trial Group*

NEJM, 2009, 361, 1639

- 385 dzieci z PCHN eGFR-15-80 ml/min,1,73m²), wiek:3-18 lat,follow up – 5 lat
- Randomizacja: leczenie konwencjonalne (50-95pc) lub intensywne (<50pc), ACEI – ramipril
- P. końcowy: 50% redukcja wyjściowej wartości GFR lub SNN. Wtórny p.- zmiany RR i proteinurii.

WNIOSKI

- Spadek RR i proteinurii- niezależnymi czynnikami opóźnienia postępu PCHN
- Efekt antyproteinuryczny po 2 latach obserwacji nie był już widoczny

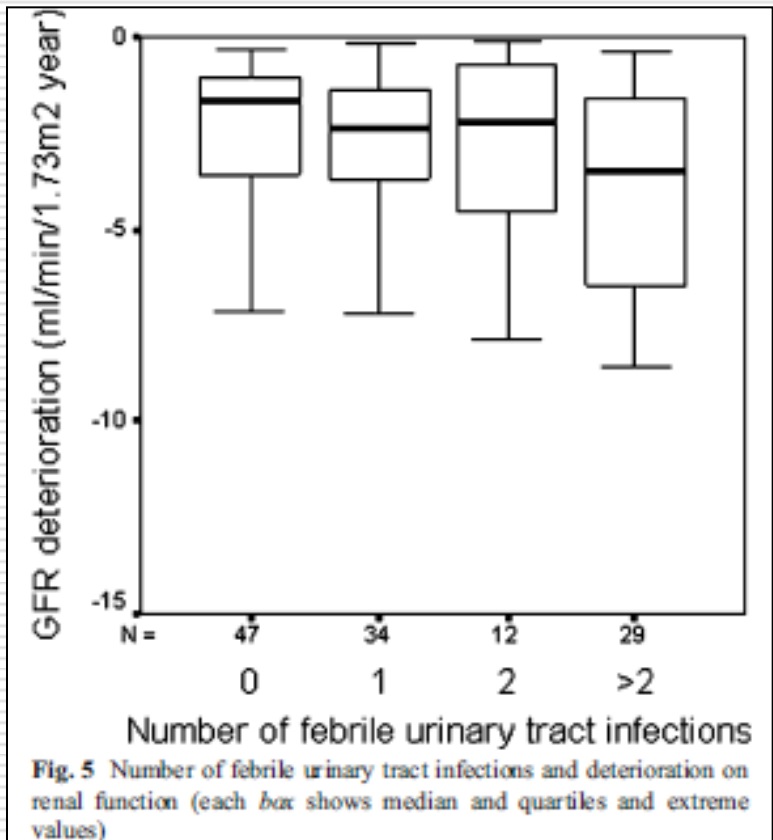


Progression of chronic renal failure in children with dysplastic kidneys

Claudia González Celedón · María Bitsori · Kjell Tullus



- Częstość epizodów gorączkowych ZUM istotnie wpływała na ubytek filtracji kłębuszkowej u dzieci z dysoplazją nerek



Income Level and Kidney Disease Severity and Progression Among Children and Adolescents With CKD: A Report From the Chronic Kidney Disease in Children (CKiD) Study

Guillermo Hidalgo, MD¹, Derek K. Ng, ScM², Marva Moxey-Mims, MD³, Maria Lourdes Minnick, PhD⁴, Tom Blydt-Hansen, MD⁵, Bradley A. Warady, MD⁶, and Susan L. Furth, MD, PhD^{4,7}



- ☐ 572 CKD dzieci w wieku 1-16 lat (48 ośrodków z USA i Kanady)
- ☐ eGFR: 30-90ml/min/1,73m²
- ☐ Follow up: 3 lata
- ☐ Poziom zamożności: I. wysoki(>75 000\$), II. średni (30 000-75 000\$), III. niski(<30 000\$)
- ☐ Punkty końcowe: zmiany eGFR, zmiany wartości RR- z scores, zmiany wysokości- z scores na rok)

WYNIKI:

- ☐ Niski poziom finansowy: niższe wykształcenie rodziców, > powikłań okołoporodowych, > współchorobowości związanych z PCHN, mniejszość etniczna

	≥\$75,000 (n = 158)	\$30,000 to <\$75,000 (n = 212)	<\$30,000 (n = 202)
Follow-up (y)	3.12 [2.05, 4.07]	3.16 [2.17, 4.21]	3.13 [1.46, 4.17]
No. of observations			
1	11% (17)	9% (19)	15% (30)
2	13% (21)	11% (23)	13% (26)
3	16% (25)	20% (42)	16% (32)
4	28% (44)	28% (59)	23% (46)
5	22% (35)	18% (39)	21% (42)
6	9% (15)	13% (27)	12% (23)
7	1% (1)	1% (2)	0% (0)
Total no.	582	798	710
Empirical estimates			
GFR			NS
Median intercept *	46[36, 59]	43[33, 57]	46[34, 60]
Median annual change	-2.1%[-9.2%, 2.7%]	-3.8%[-10.8%, 1.4%]	-3.6%[-12.1%, 1.9%]
Correlation **	0.10	-0.06	0.12
SBP z scores			NS
Median intercept *	0.25[-0.25, 0.83]	0.51[-0.38, 1.13]	0.37[-0.32, 1.13]
Median annual change	-0.07[-0.31, 0.15]	-0.06[-0.29, 0.18]	-0.05[-0.24, 0.21]
Correlation **	-0.47	-0.51	-0.40
DBP z scores			NS
Median intercept *	0.32[-0.20, 1.03]	0.60[-0.06, 1.20]	0.50[-0.08, 1.11]
Median annual change	-0.07[-0.33, 0.13]	-0.07[-0.27, 0.15]	-0.07[-0.23, 0.20]
Correlation **	-0.58	-0.50	-0.51
height z scores			P<0.03
Median intercept *	-0.73[-1.31, 0.11]	-0.62[-1.34, 0.14]	-0.75[-1.55, 0.002]
Median annual change	0.02[-0.08, 0.14]	0.01[-0.10, 0.13]	-0.02[-0.13, 0.11]
Correlation **	-0.29	-0.20	-0.18

Income Level and Kidney Disease Severity and Progression Among Children and Adolescents With CKD: A Report From the Chronic Kidney Disease in Children (CKiD) Study

Guillermo Hidalgo, MD¹, Derek K. Ng, ScM², Marva Moxey-Mims, MD³, Maria Lourdes Minnick, PhD⁴, Tom Blydt-Hansen, MD⁵, Bradley A. Warady, MD⁶, and Susan L. Furth, MD, PhD^{4,7}

WNIOSKI

- Status socjoekonomiczny rodzin nie miał wpływu na:
 - Zmiany eGFR
 - Zmiany wartości RR
- Dzieci rodziców najmniej zamożnych są bardziej narażone na większe deficyty wzrostu

Podsumowanie



- ❑ Ubytek filtracji kłębuszkowej u dzieci z PCHN na podłożu wad wrodzonych UM jest wolniejszy niż u dzieci z glomerulopatiami
- ❑ Szybsza progresja PCHN u dzieci z wadami przy niższych wartościach eGFR w momencie rozpoznania wskazuje na konieczność jak najszybszej identyfikacji tej grupy pacjentów i objęcia jej specjalistyczną opieką
- ❑ Szczególnie ważne jest monitorowanie dzieci z PCHN w okresie dojrzewania, gdyż jest to okres skoku pokwitaniowego, w którym, niezależnie od innych czynników, dochodzi do przyspieszenia spadku eGFR
- ❑ Niezależnymi czynnikami modyfikowalnymi progresji PCHN u dzieci z wadami UM są: NT, proteinuria oraz ZUM, wskazuje to na konieczność wdrożenia działań terapeutycznych i profilaktycznych
- ❑ Czynniki ryzyka progresji PCHN w grupie dzieci z wadami UM często występują łącznie, co może prowadzić do szybszego ubytku eGFR, choć w przypadku współistnienia 2 czynników ryzyka; NT i proteinurii takiego efektu nie wykazano
- ❑ Czynniki genetyczny z pewnością odgrywa pewną rolę, za czym przemawiają różnice szybkości postępu PCHN u dzieci o różnym pochodzeniu etnicznym (brak jednak bezpośrednich dowodów)