

UNIVERZITETNI KLINIČNI CENTER MARIBOR  
KLNIKA ZA PEDIATRIJO  
ENOTA ZA PEDIATRIČNO NEFROLOGIJO IN ARTERIJSKO HIPERTENZIJO  
KATEDRA ZA PEDIATRIJO, MEDICINSKA FAKULTETA MARIBOR

II.

# PEDIATRIČNA NEFROLOŠKA ŠOLA

Zbornik predavanj



REDKE  
BOLEZNI  
LEDVIC

13. marec 2020

Kongresni center Habakuk Maribor

Urednik:

**Nataša Marčun Varda**

Avtor naslovnice srečanja:

**Ingrid Ladinek Korez**

Avtor logotipa:

**Ingrid Ladinek Korez**

Recenzenta:

**Prof. dr. Robert Ekart, dr. med.**

**Dr. Mojca Dobnik, dipl. m. s., univ. dipl. org.**

Lektorica za slovenščino:

**Katarina Faganel**

Lektorica za angleščino:

**Mag. Dianne Jones, dr. med.**

Izdal in založil:

**Univerzitetni klinični center Maribor**

**Ljubljanska ulica 5, Maribor**

Tisk:

**Dravski tisk, Maribor**

Naklada:

**200 izvodov**

---

CIP - Kataložni zapis o publikaciji

Univerzitetna knjižnica Maribor

616.62-008.22-053.2(082)

PEDIATRIČNA nefrološka šola (2 ; 2020 ; Maribor)

Redke bolezni ledvic : zbornik predavanj / II. pediatrična nefrološka šola, 13. marec 2020, Maribor ; [urednik Nataša Marčun Varda] ; [organizatorja] Univerzitetni klinični center Maribor, Klinika za pediatrijo, Enota za pediatrično nefrologijo in arterijsko hipertenzijo [in] Katedra za pediatrijo, Medicinska fakulteta Maribor. - Maribor : Univerzitetni klinični center, 2020

ISBN 978-961-7039-36-8

1. Gl. stv. nasl. 2. Marčun-Varda, Nataša  
COBISS.SI-ID 98361345

Organizacijski odbor:

**Monika Pevec**

**Martina Filipič**

**Sonja Golob Jančič**

**Mladen Crnobrnja**

**Mirjam Močnik**

**Tadej Petek**

**Rebeka Gerlič**

**Nataša Marčun Varda**

Strokovni odbor:

**Nataša Marčun Varda**

**Monika Pevec**

**Mladen Crnobrnja**

**Martina Filipič**

**Sonja Golob Jančič**

**Mirjam Močnik**



# KAZALO

|  |            |
|--|------------|
| SEZNAM SODELUJOČIH   | 7          |
| ZBORNIKU NA POT  | 9          |
| <br>   |            |
| <b>REDKE BOLEZNI LEDVIC</b>  |            |
| VLOGA GENETIKA PRI OBRAVNAVI BOLNIKOV Z REDKIMI BOLEZNIMI LEDVIC V UKC MARIBOR                             | 15         |
| Danijela Krgović   | 15         |
| OBRAVNAVA IN ZDRAVLJENJE BOLNIKA Z REDKO BOLEZNIJO LEDVIC – PREPOZNAVA GLOMERULNIH<br>BOLEZNI PRI ODRASLIH | 23         |
| Eva Jakopin, Nina Vodošek Hojs, Nejc Piko, Sebastjan Bevc  | 23         |
| OBRAVNAVA IN ZDRAVLJENJE BOLNIKA Z REDKO BOLEZNIJO LEDVIC – POGLED PEDIATRA NEFROLOGA                      | 27         |
| Nataša Marčun Varda  | 27         |
| DEDNE GLOMERULOPATIJE  | 39         |
| Mirjam Močnik, Nataša Marčun Varda   | 39         |
| REDKE TUBULOPATIJE   | 45         |
| Martina Filipič  | 45         |
| PRIZADETOST LEDVIC V SKLOPU NEVROKUTANIH SINDROMOV   | 55         |
| Sonja Golob Jančič   | 55         |
| DEDNE CISTIČNE BOLEZNI LEDVIC  | 63         |
| Mladen Crnobrnja   | 63         |
| OTROK S HEMOLITIČNO-UREMIČNIM SINDROMOM – POMEN TIMSKEGA PRISTOPA  | 69         |
| Mirjam Močnik, Nataša Marčun Varda   | 69         |
| VLOGA RADIOLOGA PRI OBRAVNAVI OTROK Z REDKIMI BOLEZNIMI LEDVIC   | 75         |
| Nina Schweighofer, Matija Žerdin, Mitja Rupreht  | 75         |
| VLOGA MEDICINSKE SESTRE PRI OBRAVNAVI BOLNIKA Z REDKO LEDVIČNO BOLEZNIJO                                   | 81         |
| Monika Pevec   | 81         |
| VLOGA PSIHOLOGA PRI OBRAVNAVI OTROK Z REDKO, KRONIČNO BOLEZNIJO LEDVIC                                     | 83         |
| Jernej Vidmar  | 83         |
| VLOGA DIETETIKA PRI OBRAVNAVI OTROK Z REDKIMI LEDVIČNIMI BOLEZNIMI   | 89         |
| Mirjam Koler Huzjak  | 89         |
| BOLNICA S SINDROMOM »LEDVICA-KOLOBOM« IN KRONIČNO LEDVIČNO BOLEZNIJO                                       | 93         |
| Tadej Petek, Mladen Crnobrnja, Danijela Krgović, Nataša Marčun Varda                                       | 93         |
| CEPLJENJE OTROK S KRONIČNO BOLEZNIJO LEDVIC  | 99         |
| Martina Filipič  | 99         |
| <br>   |            |
| <b>VZGOJNO-IZOBRAŽEVALNI MATERIAL ZA STARŠE</b>  | <b>105</b> |



## **SEZNAM SODELUJOČIH**

Izr. prof. dr. Sebastjan Bevc, dr. med., spec. internist

Mladen Crnobrnja, dr. med., spec. pediater

Asist. Martina Filipič, dr. med., spec. pediater

Asist. Sonja Golob Jančič, dr. med., spec. pediater

Asist. dr. Eva Jakopin, dr. med., spec. internist

Mirjam Koler Huzjak, dipl. m. s., spec. klin. dietetike

Asist. dr. Danijela Krgović, univ. dipl. biokem.

Izr. prof. dr. Nataša Marčun Varda, dr. med., spec. pediater

Mirjam Močnik, dr. med.

Tadej Petek, dr. med.

Monika Pevec, dipl. m.s., mag. zdrav. – soc. manaq.

Nejc Piko, dr. med.

Doc. dr. Mitja Rupreht, dr. med., spec. radiolog

Nina Schweighofer, dr. med.

Dr. Kalman Tory, dr. med., spec. pediater, genetik

Asist. Jernej Vidmar, spec. klin. psih.

Doc. dr. Nina Vodošek Hojs, dr. med., spec. internist

## **MODERATORJI POSAMEZNIH SKLOPOV**

**PRVI SKLOP:** Nataša Marčun Varda, Mladen Crnobrnja

**DRUGI SKLOP:** Martina Filipič, Mirjam Močnik

**TRETJI SKLOP:** Monika Pevec, Sonja Golob Jančič



## ZBORNIKU NA POT

*Verjemi, da zmoreš,  
in si že na pol poti do cilja.*

(Theodore Roosevelt)

Pa nam je le uspelo! Druga pediatrična nefrološka šola je pred vrti, zbornik prispevkov z novimi spoznanji in praktičnimi nasveti pa že nestrpno čaka na vas.

Ko je pred dvema letoma ideja o srečanju s področja pediatrične nefrologije v obliki teoretičnega in praktičnega izobraževanja srečno padla na plodna tla in smo lani »porodili« prvo nefrološko šolo, se je v nas prižgala iskrica upanja, da bomo zastavljeno delo nadgradili tudi v naslednjem letu in ga nato kot vsakoletno srečanje tudi vztrajno nadaljevali. »Šola bo postala tradicionalna«, smo si drzno zastavili. Danes lahko potrdim, da je bil štart uspešen in da je pot jasno začrtana; ob vztrajnem tiskem delu nam bo nedvomno uspelo.

Pediatrična nefrologija ima v Mariboru dolgoletno tradicijo. že leta 1962 je v Vinarški ulici 6 na Oddelku za otroške bolezni začela delovati nefrološka ambulanta, nefrološka dejavnost pa je bila kot bolnišnična strokovna enota prvič vzpostavljena leta dni kasneje. Ko so Oddelek za otroške bolezni leta 1979 razdelili na odseke, je bil Odsek za nefrologijo, na katerem so poleg nefroloških bolnikov obravnavali tudi bolnike z gastroenterološko in splošno patologijo, ustanovljen tudi formalno. Nefrološka dejavnost v kasnejših letih organizacijsko ni potekala samostojno, ampak v okviru Odseka za splošno pediatrijo vse do leta 2012, ko se je kot enota ponovno osamosvojila in dobila mesto, ki si ga zasluži. Skozi leta razvoja smo opravili ogromno dela, tako strokovnega in strokovno-organizacijskega kot tudi pedagoškega in znanstvenoraziskovalnega. Zato je nadaljevanje vizije naša obveza in naša odgovornost.

Letošnje teme nismo izbrali naključno. Redke bolezni ledvic so pomembna patologija v otroški nefrologiji, zato jih moramo kljub nizki pojavnosti obravnavati z enakima zavzetostjo in resnostjo kot pogoste bolezni. Ob kompleksnosti področja ter pomanjkanju izkušenj in mednarodnih priporočil o obravnavi so toliko bolj pomembni znanje, tiski in multidisciplinarni pristop ter nenazadnje sodelovanje na vseh ravneh, tudi mednarodni. Veseli smo, da smo z lanskim letom postali pridruženi član Evropske referenčne mreže za redke bolezni ledvic (*angl. The European Rare Kidney Disease Reference Network, ERKNet*), ki kot del 24 evropskih referenčnih mrež (*angl. The European Reference Network, ERN*) v želji po optimalni obravnavi nefroloških bolnikov z redkimi boleznimi ledvic združuje številne evropske države. Aktivno članstvo je za našo enoto priznanje dobrega dosedanjega dela, a hkrati velika obveznost, da delo na doseženi ravni nadaljujemo, ga nadgradimo in smelo peljemo naprej z vizijo kliničnosti. Način dela, primeren za bolnike z redkimi boleznimi ledvic, lahko prenesemo tudi na področje obravnave bolnikov s pogostejšimi nefrološkimi boleznimi, saj zasledujemo skupni cilj, ki je dobro in s strani številnih strokovnjakov obravnavan bolnik.

Upamo, da smo s prikazom redkih ledvičnih bolezni uspeli predstaviti vso kompleksnost optimalne obravnave. Ob osrednjem mestu tiskega in multidisciplinarnega pristopa pa nikakor ne smemo pozabiti na prepotrebno sodelovanje z zdravniki na primarni ravni ter z osebnimi pediatri, ki skrbno usklajujejo njihovo zdravljenje in vključevanje bolnika v normalno življenje. Za uspešno obravnavo in izid zdravljenja pa je pomembno tudi sodelovanje z internisti nefrologi v občutljivem obdobju strukturiranega prehoda iz »otroške« v »odraslo« obravnavo.

Pa vendar nefrološka šola nikakor ni namenjena le teoretičnemu in praktičnemu izobraževanju iz nefrologije. Njen smisel je tudi v druženju in izmenjevanju izkušenj vseh, ki se ukvarjamo z bolniki z nefrološko problematiko – torej v nefrologijo usmerjenim pediatrom na sekundarni in terciarni ravni ter primarnim pediatrom, medicinskim sestram in drugim zdravstvenim delavcem, ki pomembno prispevajo k optimalni obravnavi. Želimo si, da bi po številnih letih skupno skrb za naše bolnike tudi formalizirali – z ustanovitvijo Sekcije za pediatrično nefrologijo, ki bi delovala pod okriljem Združenja za pediatrijo Slovenskega zdravniškega društva. Pobudo smo že posredovali in potrebno bo le *malo* dobre volje, ki pa bo prinesla *veliko* dobrega. Predvsem malim bolnikom, ki so naša največja skrb in odgovornost. Naslednji korak, ki ga moramo storiti, je torej na dlani.

“Tisti, ki je goro prestavil, je začel z drobnim kamenjem” so modre besede kitajskega pregovora, ki bodo v spodbudo našim odločnim korakom na nadaljnji poti.

Nataša Marčun Varda

III.  
**PEDIATRIČNA  
NEFROLOŠKA  
ŠOLA**



# **RĒDKĒ BOLEZNI LEDVIC**



# VLOGA GENETIKA PRI OBRAVNAVI BOLNIKOV Z REDKIMI BOLEZNIMI LEDVIC V UKC MARIBOR

## THE ROLE OF THE GENETICIST IN THE MANAGEMENT OF PATIENTS WITH RARE KIDNEY DISEASES IN UNIVERSITY MEDICAL CENTRE MARIBOR

Danijela Krgović

Laboratorij za medicinsko genetiko, Univerzitetni klinični center Maribor

### IZVLEČEK

**Izhodišče:** Poznamo več kot 160 različnih redkih ledvičnih bolezni, ki so posledica okvare delovanja enega ali več genov, vpletenih v pravilen razvoj ali delovanje ledvic. Ledvične bolezni so lahko izolirano bolezensko stanje ali del kompleksne klinične slike. Za uspešno genetsko diagnosticiranje sta zato ključna prepoznavanje bolnikov, ki so primerni za genetsko testiranje, in njihova dobra klinična obdelava, ki omogoča pravilno izbiro genetskega diagnostičnega postopka in lažjo razlago dobrijenih rezultatov.

**Metode:** V prispevku predstavljamo rezultate preiskav pri devetih pediatričnih bolnikih z redko bolezni ledvic, ki so bili obravnavani v okviru genetsko-pediatričnih konzilijev in napoteni v Laboratorij za medicinsko genetiko Univerzitetnega kliničnega centra (UKC) Maribor. Pri dveh preiskovancih s kompleksno klinično sliko in sumom na prisotnost strukturne genomske variabilnosti (SGV) smo opravili molekularno kariotipizacijo, pri vseh devetih preiskovancih pa analizo tarčnega sekvenciranja genov z metodo sekvenciranja nove generacije (NGS).

**Rezultati:** S sekvenciranjem kliničnega eksoma (4813 genov) smo pri dveh tretjinah preiskovancev (6/9) določili

različico v enem ali več genih, povezanih z njihovo klinično sliko. Tretjina (3/9) preiskovancev je nosilcev patogene različice v genih, s katero pojasnimo genetski izvor bolezni. Pri deklici z infantilnim nefrotskim sindromom smo določili patološki različici v genu *PLCE1*; pri deklici z razvojnimi zaostankom, displastičnimi ledvicami in naknadno diagnosticiranim kolobomom optičnega živca patološko različico v genu *PAX2* in pri dekletu z avtosomno dominatno obliko Alportovega sindroma patogeno različico v genu *COL4A3*. Pri ostalih treh (3/9) preiskovancih smo določili različico z nejasnim kliničnim pomenom v enem ali več genih, ki se povezujejo z napotno diagnozo preiskovancev.

**Zaključki:** Z opisom primerov obravnave bolnikov v UKC Maribor prikazujemo izreden pomen uporabe metode NGS pri diagnosticiranju redkih bolezni ledvic. Z metodo odkrivamo mutacije v že znanih genih, povezanih z ledvičnimi boleznimi, in tudi nove gene, katerih natančne funkcije še ne poznamo. Sledenje teh bolnikov in nadaljnja genetska obravnava bosta v prihodnosti omogočila razjasnitev tudi teh primerov.

**Ključne besede:** redke bolezni ledvic, genetske bolezni, strukturne genomske variabilnosti (SGV), različice posameznega nukleotida (SNV).

### ABSTRACT

**Background:** Rare kidney diseases compromise at least 160 different disorders that occur as a result of a malfunction of one or more genes involved in the proper development and/or function of the kidney. Renal diseases appear as an isolated disease state or are part of a more complex clinical picture. Therefore, for successful genetic diagnostics, it is crucial to identify patients who are suitable for genetic testing and have a good clinical description of the patient, which enables the proper selection of the genetic diagnostic test and easier interpretation of the obtained results.

**Methods:** The study presents the results of next-generation sequencing (NGS) in diagnostic mutation screening of nine paediatric patients with rare kidney diseases, who were discussed at the genetic-paediatric consultations and were referred to the Laboratory for Medical Genetics, University Medical Centre Maribor. Molecular karyotyping was also performed in two subjects with complex clinical presentation because of the suspected presence of copy number variation (CNV).

**Results:** Clinical exome sequencing determined a single nucleotide variant (SNV) in one or more disease-associated genes in two thirds (6/9) of tested patients. Three (3/9) of patients were carriers of a pathogenic variant that was able to explain the genetic origin of the disease. Namely, we determined two pathogenic variants in the *PLCE1* gene in a toddler with infantile nephrotic syndrome; a pathogenic variant in *PAX2* gene in a girl with renal-coloboma syndrome, and pathogenic variant in the *COL4A3* gene in a teenager with the autosomal dominant form of Alport syndrome. Variant of unknown clinical significance (VOUS) in disease-associated genes were identified in three (3/9) patients.

## UVOD

Redke bolezni ledvic so skupina različnih bolezni, katerih pojavnost v evropski populaciji in v populaciji ZDA ocenjujejo na 60–80 bolnikov na 100.000 prebivalcev. Vzroki nastanka so različni. Ocenjujejo, da so pri vsaj 10 % odraslih genetskega izvora, pri otrocih pa lahko genetski vzrok pripomore kar 70 % primerov (1). Dedne oblike bolezni ledvic navadno povzročajo zaplete na številnih organskih sistemih, kar poleg variabilne klinične slike, omejenih kliničnih in bioloških podatkov, pomanjkanja standardiziranih diagnostičnih postopkov, slabega poznavanja mehanizma bolezni in njenega razvoja dodatno otežuje bolnikovo obravnavo (2). Zato je poznavanje etiologije, tj. določitev genetske spremembe kot povzročitelja bolezni, ključno za kakovostno obravnavo.

Začetki genetike v nefrologiji segajo v 80. leta 20. stoletja, ko so mutacije v genu *PKD1* prepoznali kot vzrok avtosomno dominantne oblike policistične bolezni ledvic, in v leto 1990 z identifikacijo monogenetskega izvora Alportovega sindroma (3,4). Uvedba sodobnejših tehnologij, kot sta molekularna kariotipizacija (mikromreže) in sekvenciranje nove generacije (metoda NGS), je dodatno omogočila razumevanje molekularne patogeneze različnih ledvičnih bolezni. Danes poznamo več kot 160 redkih bolezni ledvic, ki so posledica okvare delovanja enega oz. več genov ali so del različnih kompleksnih sindromov, ki so posledica mikrodelecijs oz. mikroduplikacij znotraj genoma (2). Obe omenjeni diagnostični metodi uporabljamo tudi pri genetski obravnavi bolnikov v Laboratoriju za medicinsko genetiko v Univerzitetnem kliničnem centru Maribor (UKC Maribor).

Uspešnogenetskodiagnosticiranje vključuje prepoznavanje bolnikov, ki so primerni za genetsko testiranje, in ustrezno klinično obravnavo, ki je pogoj za pravilno izbiro genetskega diagnostičnega postopka in lažje tolmačenje dobljenih

**Conclusions:** Our study demonstrates an important role of NGS testing in the diagnosis of rare kidney disease. This method allows us to detect mutations in already known genes causing rare kidney disease, as well as the discovery of new genes whose exact function is not yet known. The follow-up of these patients, and further clinical genetic management, will enable us to clarify these cases as well in the future.

**Key words:** rare kidney diseases, genetic diseases, copy number variations (CNV), single nucleotide variant (SNV).

rezultatov. V prispevku podrobneje predstavljamo genetski vidik obravnave bolnikov v UKC Maribor, opisujemo razpoložljivo diagnostično metodologijo, obdelavo in tolmačenje dobljenih rezultatov in prikazujemo njihovo uporabo na posamičnih primerih.

## Genetika bolezni ledvic

Redke bolezni so bolezni z nizko pojavnostjo v splošni populaciji. Večinoma so kronične in napredujuče. Ocenjujejo, da je kar 80 % redkih bolezni genetskega izvora, kar zlasti velja za bolezni, ki se pojavijo v zgodnjem otroštvu (2).

Človeški genom sestavlja približno 3 milijarde nukleotidnih baznih parov (bp), ki predstavljajo zapis za kodirajoče in nekodirajoče regije molekule DNK. Samo 1–2 % celotnega zaporedja predstavlja zapis za približno 25.000 genov, od katerih je v nastanek bolezni vpletenih približno 4000 (5). Spremembe v zapisih genov tako lahko nastanejo na ravni kromosomov (spremembe v številu kromosomov (aneuploidije) ali kot preureditev zgradbe kromosomov (npr. translokacije, insercije), lahko pa se pojavi delecije ali duplikacije odsekov genoma velikosti od nekaj tisoč do nekaj milijonov baznih parov ali spremembe zapisa v posameznem nukleotidu. Ker se genetske spremembe razlikujejo glede na vrsto in velikost, za njihovo prepoznavanje uporabljamo različne citogenetske in molekularne metode.

Poznamo več kot 160 različnih redkih ledvičnih bolezni (2), ki so posledica okvare delovanja enega gena ali več genov, vpletenih v pravilen razvoj ali delovanje ledvic. Ledvične bolezni so lahko izolirano bolezensko stanje ali del kompleksne klinične slike.

Duplikacije in delecije genoma, večje od 1000 bp, ki zajemajo en ali več genov in jih imenujemo tudi strukturne

genomske variabilnosti (SGV; angl. copy number variations, CNVs), lahko povzročijo mikrodelecijske in mikroduplicacijske sindrome s številnimi prirojenimi nepravilnostmi. Najbolj pogosti sindromi z nepravilnostmi v razvoju ali delovanju ledvic so 17q11 mikrodelecijski sindrom, 2p21 mikrodelecijski sindrom, Alagillov sindrom kot posledica 20p12 mikrodelecijske ipd. Pri odkrivanju SGV uporabljamo metodo molekularne kariotipizacije.

Še pogosteje so redke ledvične bolezni posledica motnje v delovanju enega samega gena ali več genov z enakim kliničnim izidom. Okvara gena nastane zaradi prisotnosti mutacije, ki spremeni zapis za aminokislino (drugačnopomenska mutacija; angl. missense) ali ustavi prepis gena (ovedba stop kodona; angl. stop gain), ali zaradi prisotnosti majhne insercije/delecije (angl. indels) oz. duplikacije, ki povzroči premik bralnega okvirja (angl. frameshift). Tovrstne spremembe lahko zaznamo z metodo sekvenciranja nove generacije (angl. Next Generation Sequencing, NGS).

## Genetske preiskave v diagnosticiraju ledvičnih bolezni

### Molekularna kariotipizacija (mikromreže)

Molekularna kariotipizacija temelji na primerjalni genomske hibridizaciji. Z molekularno hibridizacijo lahko določimo presežek ali primanjkljaj genomskega materiala glede na referenčni vzorec. Metodo navadno uporabljamo za proučevanje delecij in duplikacij (SGV) med ~30 kbp in

5 Mbp pa tudi za preučevanje prisotnosti ali odsotnosti celotnega kromosoma.

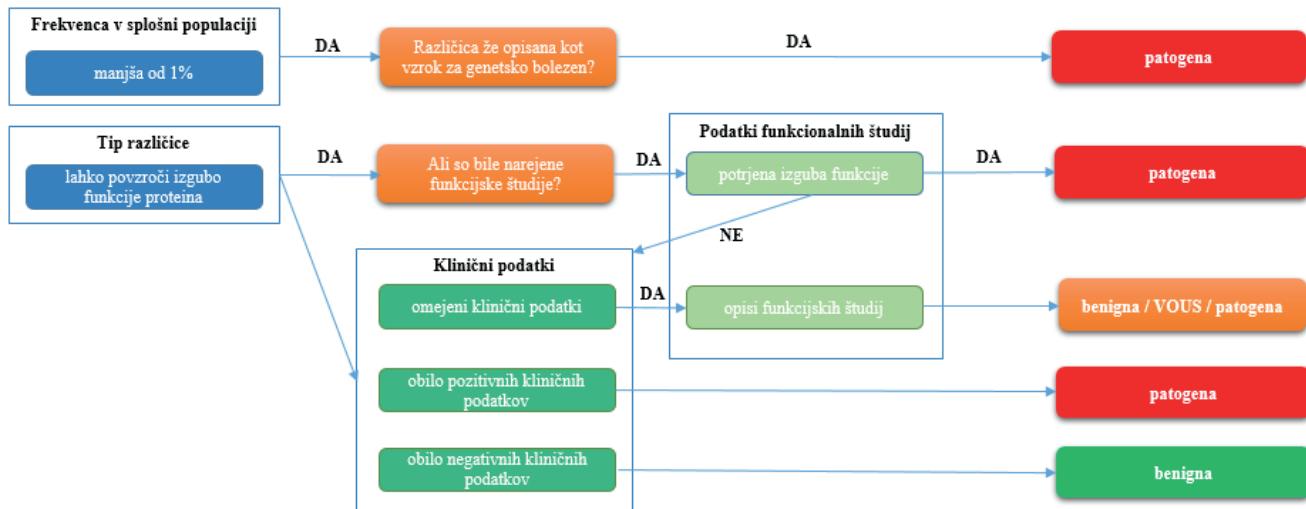
Metoda omogoča odkrivanje benignih SGV, ki jih najdemo v splošni populaciji in so del normalne raznolikosti genoma. Genom posameznika lahko vsebuje do tisoč benignih SGV. Na novo nastali ali zelo redki podedovani SGV so pogosto povzročitelji bolezni (patološki SGV). Fenotipske spremembe, ki nastanejo zaradi prisotnih patoloških SGV, se razlikujejo glede na mehanizem delovanja, a jih kot posledico delovanja pogosto ne znamo pojasniti.

Patološki SGV vplivajo na izražanje genov in spremembe kromatina ter motijo regulatorne elemente ali delujejo na daljavo celo nekaj Mbp stran od prizadetega gena. Več kot polovica do zdaj odkritih patoloških SGV ne vključuje prizadetega gena, kar kaže na njihovo transregulatorno delovanje (6).

### Sekvenciranje nove generacije (NGS)

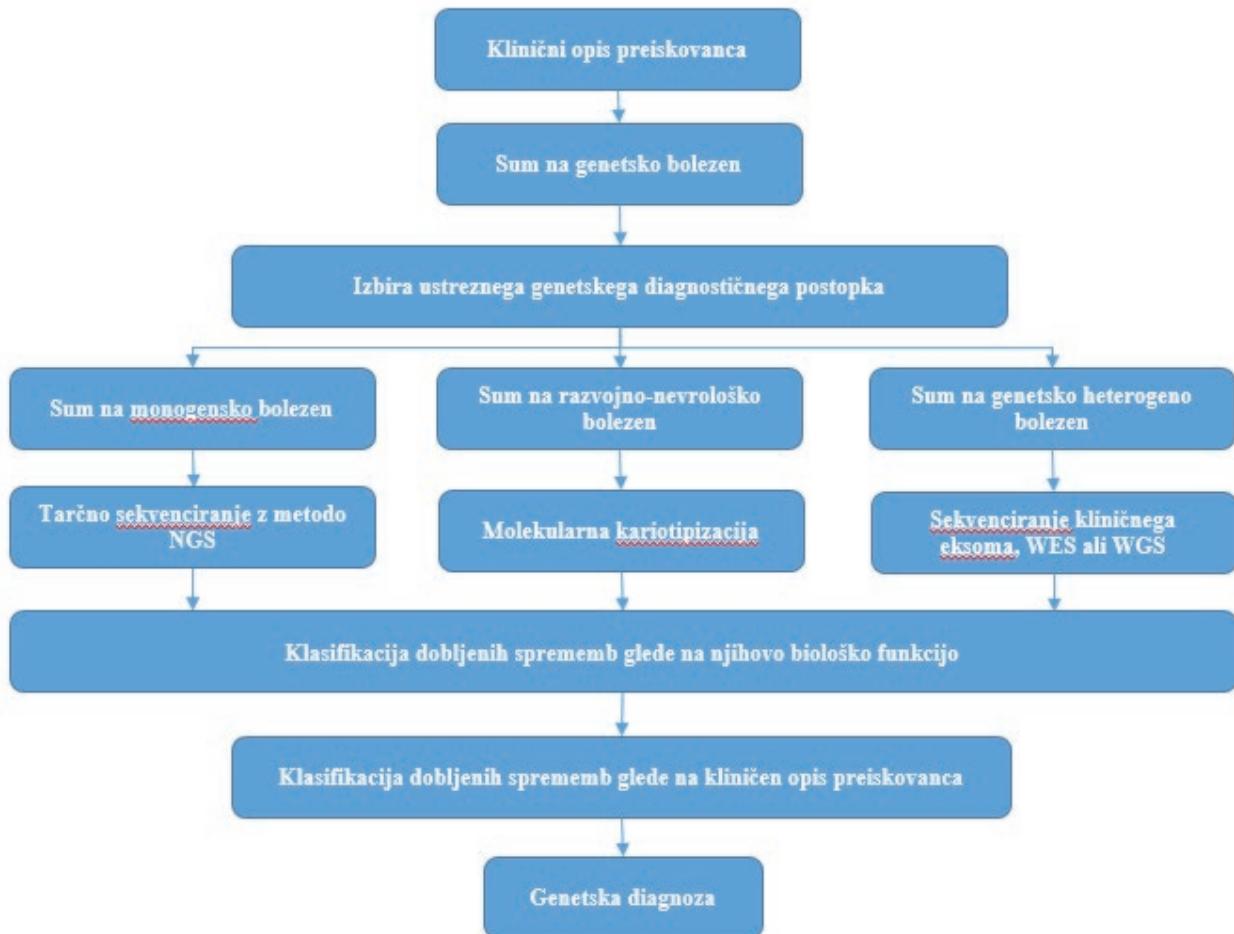
NGS temelji na klasičnem sekvenciranju po Sangerju. Metodo NGS uporabljamo za določanje nukleotidnega zaporedja v molekuli DNK. Omogoča namreč odkrivanje točkovnih mutacij (različic) in majhnih insercij/delecij (indels) velikosti do 100 bp.

V nasprotju s klasičnim sekvenciranjem tehnologija NGS omogoča, da hkrati sekvenciramo več različnih genov pri različnih posameznikih. Poznamo več različnih metod NGS. S sekvenciranjem celotnega genoma (angl. Whole Genome Sequencing, WGS) določimo sekvenco celotnega



Slika 1: Protokol opredelitev kliničnega pomena različice, določene z metodo sekvenciranja nove generacije (NGS).

Pri opredelitvi kliničnega pomena različice sta ključnega pomena temeljit klinični opis preiskovanca, ki določa izbiro tarčnih genov, in pomen različice za razvoj bolezni (primerjava genotip-fenotip). Nabor genov za analiziranje določimo na podlagi kliničnih znakov, ki jih klinični genetik klasificira po nomenklaturi HPO (angl. Human Phenotype Ontology). S klasifikacijo HPO in podatkovno bazo OMIM (angl. Online Mendelian Inheritance in Man), ki vsebuje katalog genov in genetskih bolezni, izberemo gene, ki so povezani s klinično sliko preiskovanca.



Slika 2: Protokol genetske obravnave bolnikov z redko boleznijo ledvic.

Legenda: NGS - sekvenciranje nove generacije; WES - sekvenciranje eksoma; WGS - sekvenciranje celotnega genoma.

genoma (eksonov in intronov), postopek pa je dolgotrajen in zahteva kompleksno razlago rezultatov. Pogosteje uporabljamo sekvenciranje eksoma (*angl. Whole Exome Sequencing, WES*), s katerim določimo sekvenco vseh kodirajočih regij genoma (~25.000 genov), vključno z geni z neznanim delovanjem. V klinične namene trenutno še vedno pretežno uporabljamo sekvenciranje eksonov tarčnih genov (*angl. target sequencing/panel sequencing*), ki omogoča pregled sprememb v izbranih genih, povezanih s klinično sliko preiskovanca.

### Razlaga genetskih rezultatov, dobljenih z metodo NGS, pri diagnosticiranju ledvičnih bolezni

Različice v kodirajočem zaporedju v izbranih tarčnih genih, ki jih zaznamo z metodo NGS, razvrščamo v skladu s smernicami iz leta 2015, ki jih je objavilo združenje American College of Medical Genetics (smernice ACMG) (7). Različice glede na njihov klinični pomen v skladu s predpisanimi merili razvrščamo v pet kategorij: benigne

in verjetno benigne različice, različice z nejasnim kliničnim pomenom in verjetno patogene ali patogene različice, ki pojasnijo genetski vzrok nastanka bolezni. Protokol kategoriziranja različic predstavljamo na Sliki 1 in protokol genetske obravnave bolnika z boleznijo ledvic na Sliki 2.

## PREISKOVANCI IN METODE DELA

### Preiskovanci

V nadaljevanju predstavljamo rezultate preiskav pri devetih pediatričnih bolnikih z redko boleznijo ledvic, ki smo jih obravnavali na genetsko-pediatričnih konzilijih in jih napotili v Laboratorij za medicinsko genetiko UKC Maribor. Kratke klinične opise preiskovancev in njihove osnovne podatke prikazujemo v Tabeli 1.

Pri dveh preiskovancih s kompleksno klinično sliko in sumom na prisotnost SGV smo opravili molekularno kariotipizacijo, pri vseh devetih preiskovancih pa analizo z metodo NGS.

Tabela 1: Napotne diagnoze in klinični znki, osnovne značilnosti preiskovanovcev in rezultati analize z metodo NGS.

| Oznaka preiskovanca | Spol | Starost | Napotna diagnoza  | Rezultati NGS analize   | Tip različice  | Dednost           | ACMG klas.                    | OMIM  |
|---------------------|------|---------|---|---|--|-------------------|-------------------------------|---|
| 39344               | Ž    | 8 m     | infantilni nefrotski sindrom  | NM_016341.3 PLCE1)c.961C>T het<br>NM_016341.3 PLCE1)c.4107delG het                                      | stop kodon<br>premik br. okvirja                         | /                 | pSNV<br>pSNV                  | nefrotski sindrom, tip 3 (AR) #610725   |
| 40524               | M    | 1 leto  | spremembe na ledvicih, ledvični kamni, VUR, skeletna displazija, ASD – defekt pretna predvitorov, razvojni zaostanek, kratkiudi, mikrocefalija, hipotelorizem, blagi displastični znaki | /   | /  | /                 | /                             | /   |
| 41603               | Ž    | 1 leto  | displastične ledvice, razvojni zaostanek  | NM_0033990.3 PAX2)c.778C>T het  | stop kodon   | /                 | pSNV                          | papillorenalni sindrom (AD) #120330   |
| 42907               | Ž    | 17 let  | Alportov sindrom  | NM_000091.4 COL4A3)c.3546_3548dupAGG het  | duplicacija  | /                 | pSNV                          | Alportov sindrom 2 (AR) # 203780 Alportov sindrom 3 (AD) #104200  |
| 44620               | Ž    | 15 let  | najlušnost, sum na Alportov sindrom; najlušnost prisotna tudi pri očetu in mlajši sestriči  | NM_000091.4 COL4A3)c.1883G>A het<br>NM_00111021.9 2(GJB6)c.1766G>A het<br>NM_000218.2(KCNQ)c.514G>C het | drugačnopolenska<br>drugačnopolenska<br>drugačnopolenska | pat<br>pat<br>pat | VOUS<br>VOUS<br>verjetno pSNV | Alportov sindrom 2 (AR) # 203780 Alportov sindrom 3 (AD) #104200<br>gluhost 3B (AD) #604418<br>gluhost 1B (AR) #220290<br>Long QT sindrom 1 (AD) #192500<br>Short QT sindrom 2 (AD) #609621   |
| 45216               | M    | 3 leta  | nefrotski sindrom   | /   |  |                   | /                             | /   |
| 45729               | M    | 6 let   | Perzistentna mikrohematurija, Alportov sindrom, opažen ASD, ki kasneje izvrni   | NM_000091.4 COL4A3)c.290G>A het<br>NM_198056.2(SCN5A)c.283G>A het missense (mat)                        | drugačnopolenska<br>drugačnopolenska                     | pat<br>mat        | VOUS<br>verjetno pSNV         | Alportov sindrom 2 (AR) # 203780 Alportov sindrom 3 (AD) #104200<br>benigna družinska hematurija (AD) #141200<br>atrijska fibrilacija 10 (AD) #614022<br>Brugada sindrom 1 (AD) #601144<br>dilatativna kardiomiopatija (AD) #601154<br>Long QT sindrom 3 (AD) #603830 |
| 45730               | M    | 6 let   | perzistentna mikrohematurija, Alportov sindrom  | NM_000091.4 COL4A3)c.290G>A het   | drugačnopolenska   | pat               | VOUS                          | Alportov sindrom 2 (AR) # 203780 Alportov sindrom 3 (AD) #104200  |
| 47051               | M    | 1 leto  | nefrotski sindrom   | /   | /  |                   | /                             | /   |

Legenda: Ž - ženski; M - moški; mat - maternelno; pat - paternelno; pSNV - patogen različica; VOUS - različica z nejasnim kliničnim pomenom; AR - avtosomno recesivno; AD - avtosomno dominantno; m - meseci; VUR - vezikoureterni refluksi; ACMG - angl. American College of Medical genetics; OMIM - angl. Online Mendelian inheritance in Man; NGS- angl. Next generation Sequencing.

## Sekvenciranje kliničnega eksoma

Tarčno sekvenciranje t. i. kliničnega eksoma (4813 genov) smo izvedli z analizo NGS. Uporabili smo DNK bolnika, ki smo jo izolirali iz periferne venske krvi, in s protokolom TruSight One Sequencing Kit (Illumina, Inc., San Diego, CA, USA) pomnožili eksone 4813 genov (~62.000 eksonov), ki se povezujejo z različnimi genetskimi boleznimi. Postopek imenujemo priprava DNK-knjžnice.

Sekvenciranje DNK-knjžnic je potekalo po protokolu obojestranskega sekvenciranja v 2x150 ciklih na sekvenatorju Illumina MiSeq. Analizo podatkov smo opravili s programom MiSeq Reporter v2.5.42.5 v skladu s postopkom BWA Enrichment. V prvem koraku smo izvedli ločitev branih odsekov sekvenc po vzorcih na podlagi dodeljenih identifikacijskih zaporedij, v drugem koraku pa ustvarili datoteke FASTQ (raw data). Brane odseke sekvenc smo nato poravnali s celotnim referenčnim genomom *Homo sapiens* (UCSC hg19) z uporabo programa Burrows-Wheeler Aligner (BWA0.7.7-isis-1.0.2). Z uporabo programa GATK v1.6-23-gf0210b3 smo odstopanja v sekvenci branih sekvenc zapisali v datotekah VCF.

Za analizo datotek VCF smo uporabili program VariantStudio (Illumina, Inc., San Diego, CA, USA) ter prostodostopna bioinformatična orodja in podatkovne baze za tolmačenje podatkov, ki smo jih dobili z analizo NGS v skladu s smernicami ACMG (7).

Opisana analiza omogoča odkrivanje različic v kodirajočih eksonskih tarčnih regijah in eksonso-intronskih mejah (+/-10 baznih parov) z vsaj petkratno pokritostjo in prisotnostjo različice v 20 % branih odsekov. Če je pokritost tarčne regije manjša od petkratne pokritosti, različice ne moremo določiti. Prav tako z analizo ne moremo izključiti delecij ali duplikacij eksonov in trinukleotidnih ekspanzij.

## REZULTATI

### Rezultati sekvenciranja kliničnega eksoma

S sekvenciranjem kliničnega eksoma smo pri dveh tretjinah (6/9) preiskovancev določili različico v enem ali več genih, povezanih z njihovo klinično sliko. Tretjina (3/9) preiskovancev je nosilcev patogene različice v genih, ki lahko jasno enoznačno pojasnijo genetski vzrok nastanka bolezni, pri ostalih treh (3/9) preiskovancih pa smo določili različico z nejasnim kliničnim pomenom (angl. Variant Of Unknown Significance, VOUS) v enem ali več genih, povezanih z napotno diagnozo. Pri teh preiskovancih bodo potrebne dodatne analize (analiza segregacije različice v

družini, pregled strokovne literature in podatkovnih baz), ki bodo prispevale k razjasnitvi kliničnega pomena določene različice.

V Tabeli 1 predstavljamo rezultate analize NGS pri preiskovancih z določenimi patogenimi različicami in različicami z nejasnim kliničnim pomenom.

## RAZPRAVA

Molekularna kariotipizacija in analiza NGS sta metodi, ki sta v zadnjem desetletju bistveno prispevali k razumevanju genetskega mehanizma ledvičnih bolezni. Genetske ugotovitve tako vse pogosteje uporabljamo pri obravnavi različnih nefropatij, saj omogočajo usmerjen nadzor nad boleznijo, izbiro zdravljenja in družinsko svetovanje. Visok diagnostični izplen genetskih preiskav dosežemo zlasti pri obravnavi pediatričnih bolnikov s prirojenimi anomalijami ledvic in sečil ter pri bolnikih z nefrotskim sindromom, ki se ne odziva na zdravljenje s kortikosteroidi (1). Za uspešno doseganje genetske diagnoze je ključnega pomena izbiro ustreznega genetskega diagnostičnega postopka (izbiro metode), ki ga vodi dobra klinična obravnavna bolnika.

Od leta 2018 smo v UKC Maribor v okviru genetsko-pediatričnih konzilijev obravnavali 11 otrok z redkimi boleznimi ledvic. Do sedaj smo opravili genetske analize z metodo tarčnega sekvenciranja kliničnega eksoma (metoda NGS) pri devetih otrocih. Pri tretjini (3/9) otrok smo lahko pojasnili genetski izvor bolezni z določitvijo patološke različice v genu, pri tretjini (3/9) pa smo določili prisotnost različic, ki bi lahko pojasnile genetski izvor bolezni, a so za njihov natančen klinični pomen potrebne dodatne analize.

V prvem primeru smo obravnavali 8-mesečno deklico z infatilnim nefrotskim sindromom. Z metodo sekvenciranja kliničnega eksoma smo v okviru 4813 genov cilno iskali različice v 79 genih, ki se v podatkovni bazi OMIM povezujejo z nefrotskim sindromom. Pri tem smo se osredotočili na različice, ki so redke in v splošni populaciji prisotne v manj kot 1 % (podatki iz različnih podatkovnih baz), ter tiste različice, ki lahko spremenijo oz. ustavijo sintezo proteinskega produkta. S tovrstno analizo smo pri preiskovanki v genu *PLCE1* določili dve heterozigotni različici – prvo, ki ustavi sintezo proteinskega produkta (uvedba stop kodona), in drugo, ki premakne bralni okvir. Homozigotne različice v genu *PLCE1* predstavljajo znan vzrok za avtosomno recesivno nefrotski sindrom tipa 3. Obe različici sta po klasifikaciji ACMG patogeni različici, saj predvidevajo, da njuna prisotnost negativno vpliva na funkcionalnost proteinskega produkta. Ker gre za avtosomno recesivno obliko bolezni, predvidevamo,

da imata pri preiskovanki ugotovljeni spremembi enak učinek kot homozigotne različice v genu *PLCE1* (sestavljen homozigot). V tem primeru so lahko starši zdravi prenašalci ene od različic oz. sta spremembi pri deklici nastali na novo. Bolniki z nefrotskim sindromom tipa 3 imajo navadno še žariščno segmentno glomerulosklerozo, proteinurijo in hipoalbuminemijo. Bolezen se navadno pojavi ob rojstvu ali v zgodnjem otroštvu in je napredujuča (OMIM #610725). Glede na prekrivajočo se klinično sliko preiskovanke s klinično sliko nefrotskega sindroma tipa 3 in določenih genetskih sprememb smo zaključili, da sta pri preiskovanki vzrok za nastanek bolezni različici v genu *PLCE1*.

V drugem primeru smo pri enoletni deklici z razvojnimi zaostankom (pregledanih 1312 genov) in displastičnimi ledvicami (pregledanih 100 genov) s sekvenciranjem kliničnega eksoma določili prisotnost patogene različice v genu *PAX2*, ki povzroči uvedbo prezgodnjega stop kodona. Heterozigotne patogene različice, ki v genu *PAX2* povzročijo okvaro proteinskega produkta, so vzrok avtosomno dominatnega papilorenalnega sindroma. Za sindrom so predvsem značilne številne anomalije očesa, med drugim tudi kolobom mrežnice, kolobom in/ali displazija optičnega živca ter anomalije ledvic, kot so prirojene nepravilnosti ledvic in sečil, ledvična hipoplazija, ledvične ciste in drugo (OMIM #120330). Po genetskem diagnosticiranju je deklico obravnaval okulist, ki je potrdil prisotnost koloboma optičnega diska.

V tretjem primeru smo pri 17-letnem dekletu z Alportovim sindrom z metodo sekvenciranja kliničnega eksona (pregledanih 2033 genov) določili prisotnost patološke različice v genu *COL4A3* in s tem potrdili genetski izvor te bolezni.

Pri preiskovancih, pri katerih so v genih določili različico z nejasnim kliničnim pomenom, so za njihovo razjasnitve potrebne tako dodatne klinične kot tudi genetske preiskave. Veliko težo pri razlagi pomena določene različice ima določitev segregacije različice znotraj družine pri zdravih in/ali bolnih družinskih članih (določitev dednosti), saj s tem lažje razjasnimo mehanizem delovanja in omogočimo lažje genetsko svetovanje za bolnika in njegovo družino. Pri tem pa ne smemo zanemariti tudi številnih drugih dejavnikov, kot so nepopolna genetska penetranca, epigenetska regulacija, mozaicizem, poligenske bolezni in drugih, ki lahko pri genetskih boleznih vplivajo na fenotipsko variabilnost (8).

Pri genetski obravnavi bolnika je zato zelo pomembno genetsko svetovanje. Klinični genetik izbere ustrezne genetske preiskave ter nato na podlagi rezultatov vodi bolnika in ima pomembno vlogo tudi pri osveščanju bolnika oz. njihovih skrbnikov o tveganjih, ki jih nosijo genetske preiskave. Pri sekvenciranju kliničnega eksoma, še bolj pa pri analizah WES in WGS lahko določimo t. i. naključne oz. sekundarne najdbe. Gre za patološke različice v genih, ki sicer niso vezane na klinično sliko preiskovanca, a se nahajajo v genih, ki so vpleteni v znane visoko penetrantne Mendeljeve bolezni (npr. geni *BRCA1*, *BRCA2*, *TP53*, *MEN1*, *RET*, *TSC1*, *TSC2*, *NF2*, *FBN1* ipd.). Med genetiki še vedno ni jasnega konsenza, ali naj o teh najdbah poročajo ali gre za odločitev posameznika, kar je velik problem predvsem pri pediatričnih bolnikih (9). Zato je pomembno, da bolnikom zagotovimo temeljito in ustrezno genetsko obravnavo.

## ZAKLJUČEK

Uporaba genetskih testov, predvsem metode NGS, pri obravnavi redkih bolezni ledvic znatno prispeva k izboljšanju diagnosticiranja redkih bolezni. Prepoznanje vzročnega gena in s tem določitev patogeneze bolezni vplivata tako na diagnozo kot tudi na napoved izida bolezni ter lahko tudi na zdravljenje bolnika, pri čemer omogočata lažje genetsko svetovanje za bolnika in njegovo družino.

Z opisanimi primeri obravnave bolnikov v UKC Maribor smo dokazali izreden pomen uporabe metode NGS pri diagnosticiranju redkih bolezni ledvic. Metoda namreč omogoča odkrivanje mutacij v že znanih genih, povezanih z ledvičnimi boleznimi, in tudi odkrivanje novih genov, pri katerih natančne funkcije še ne poznamo. S sledenjem teh bolnikov in nadaljnjo genetsko obravnavo bomo v prihodnosti lahko razjasnili tudi takšne primere.

Z genetskimi testi ne moremo pojasniti vseh primerov redkih ledvičnih bolezni, saj na njihovo izražanje vplivajo tako genetski dejavniki kot tudi okoljski dejavniki. Za uspešno diagnosticiranje bolnikov bomo morali genetske rezultate združiti s tradicionalnimi metodami, kot so biopsija, anamneza ipd., saj bistveno prispevajo k razumevanju genetskega vpliva.

## ZAHVALA

Preiskovancem in njihovim staršem se zahvaljujemo za sodelovanje v raziskavi.

## LITERATURA

1. Groopman EE, Rasouly HM, Gharavi AG. Genomic medicine for kidney disease. *Nat Rev Nephrol.* 2018; 14: 83–104.
2. Devuyst O, Knoers NV, Remuzzi G, Schaefer F. Rare inherited kidney diseases: challenges, opportunities, and perspectives. *Lancet.* 2014; 383: 1844–59.
3. Reeders ST, Breuning MH, Davies KE, Nicholls RD, Jarman AP, Higgs DR, et al. A highly polymorphic DNA marker linked to adult polycystic kidney disease on chromosome 16. *Nature.* 1985; 317: 542–4.
4. Barker DF, Hostikka SL, Zhou J, Chow LT, Oliphant AR, Gerken SC, et al. Identification of mutations in the COL4A5 collagen gene in Alport syndrome. *Science.* 1990; 248: 1224–7.
5. Online Mendelian Inheritance in Man. OMIM Gene Map Statistics. 2017 [cited 2019 Dec 20]. Available from: <https://www.omim.org/statistics/geneMap>.
6. Krgović D. Analiza klinično pomembnih strukturnih genomskeh variabilnosti pri slovenskih otrocih z nepojasnjениm razvojnim ali duševnim zaostankom, s prirojenimi nepravilnostmi in z motnjami avtističnega spektra [PhD Thesis]. Maribor: D. Krgović; 2015.
7. Richards S, Aziz N, Bale S, Bick D, Das S, Gastier-Foster J, et al. Standards and guidelines for the interpretation of sequence variants: a joint consensus recommendation of the American College of Medical Genetics and Genomics and the Association for Molecular Pathology. *Genet Med.* 2015; 17: 405–24.
8. Ars E, Torra R. Rare diseases, rare presentations: recognizing atypical inherited kidney disease phenotypes in the age of genomics. *Clin Kidney J.* 2017;10: 586–93.
9. Hehir-Kwa JY, Claustres M, Hastings RJ, van Ravenswaaij-Arts C, Christenhusz G, Genuardi M, et al. Towards a European consensus for reporting incidental findings during clinical NGS testing. *Eur J Hum Genet.* 2015; 23: 1601–6.

Avtor za dopisovanje:

Asist. dr. Danijela Krgović, univ. dipl. biokem.

Univerzitetni klinični center Maribor

Laboratorij za medicinsko genetiko

Ljubljanska ulica 5, 2000 Maribor

e-mail: danijela.krgovic@ukc-mb.si

# OBRAVNAVA IN ZDRAVLJENJE BOLNIKA Z REDKO BOLEZNIJO LEDVIC – PREPOZNAVA GLOMERULNIH BOLEZNI PRI ODRASLIH

## MANAGEMENT AND TREATMENT OF A PATIENT WITH A RARE KIDNEY DISEASE – RECOGNITION OF GLOMERULAR DISEASES IN ADULTS

Eva Jakopin <sup>1</sup>, Nina Vodošek Hojs <sup>1</sup>, Nejc Piko <sup>1</sup>, Sebastjan Bevc <sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> Oddelek za nefrologijo, Interna klinika, Univerzitetni klinični center Maribor

<sup>2</sup> Medicinska Fakulteta Maribor, Univerza v Mariboru

### IZVLEČEK

Primarne glomerulne bolezni so razmeroma redke, njihova klinična prezentacija in izvidi pa v večini primerov niso patognomonični zgolj za eno bolezen. Pri prepoznavanju glomerulnih bolezni se moramo poslužiti široke mreže preiskav in sistematičnega algoritemskoga pristopa.

**Ključne besede:** glomerulne bolezni, glomerulna proteinurija, glomerulna hematurija, akutna ledvična insuficienca, ledvična biopsija.

### UVOD

Kronično ledvično bolezen (KLB) ima približno 10 % prebivalstva, a le majhen delež med njimi predstavlja bolniki s primarnimi glomerulnimi boleznimi (GB). Že v osnovi gre torej za redke bolezni. Pojavnost posameznih primarnih GB je 0,2-1,5/100.000 prebivalcev na leto (1). Med relativno »pogoste« primarne GB uvrščamo membransko nefropatijo in IgA-glomerulonefritis (GN), med »redke« pa membranoproliferativni GN, kolagenofibrotično nefropatijo, glomerulopatijo C1q in druge bolezni.

V prispevku predstavljamo diagnostični algoritmom in prepoznavanje bolnikov z GB ne glede na njihovo pogostost.

Pri večini bolnikov z znaki GB ni enega kazalnika oz. preiskave, ki bi zagotovljala končno diagnozo. Tudi ledvična biopsija ni dovolj. Diagnosticiranje moramo zato zastaviti s široko paleto sprva manj invazivnih preiskav (laboratorijski pregled krvnih vzorcev in seča, ultrazvočna preiskava ledvic) in nato bolj invazivnih preiskav (ledvična biopsija) ter uporabiti sistematičen, najbolje algoritemski pristop.

Bolnike v ambulanti obravnavamo zaradi naključno ugotovljenih urinskih nenormalnosti (hematurija, proteinurija) oz. zaradi zmanjšanega ledvičnega delovanja ali kliničnih znakov že razvitih sindromov (nefritični sindrom, nefrotski sindrom).

### ABSTRACT

Primary glomerular diseases are relatively rare, and, in most cases, their clinical presentation and findings are not pathognomonic for only one disease. The solution to identifying glomerular diseases is therefore broad testing and a systematic algorithmic approach.

**Key words:** glomerular diseases, glomerular proteinuria, glomerular haematuria, acute renal failure, renal biopsy.

### KLINIČNI ZNAKI GLOMERULNIH BOLEZNI

#### 1. Glomerulna hematurija

Glomerulna hematurija je posledica poškodbe glomerulne filtracijske pregrade, ki omogoča, da skoznjo prehajajo eritrociti. Zanje so značilni:

- prisotnost > 5 % akantocitov v seču. Akantociti so deformirani eritrociti, ki so se poškodovali ob prehodu skozi glomerulno filtracijsko pregrado (deformirani eritrociti imajo značilne mehurčaste izrastke v obliki ušes mikimiške). Prisotnost > 5 % akantocitov v seču s 50-odstotno občutljivostjo in 95-odstotno specifičnostjo kaže na glomerulno hematurijo.
- Prisotnost > 40 % dismorfnih eritrocitov. Ti imajo nenormalno obliko in niso podobni eritrocitom v krvi.
- Prisotnost celičnih cilindrov, ki so sestavljeni iz eritrocitov in levkocitov. Oblikujejo se, ko se celice prerivajo skozi glomerulne filtracijske pregrade, pri čemer se ujamejo v proteinski matriks (Tamm-Horsfallov protein). Sčasoma se izločijo v seč. Celični cilindri so znak resne poškodbe glomerula (2).

## 2. Glomerulna proteinurija

Glomerulna proteinurija je posledica tolikšne poškodbe glomerulne filtracijske pregrado, da prepušča plazemske beljakovine, ki se sicer skoznjo ne filtrirajo. V največjem deležu gre za albumine. Albuminurija sicer ni diagnostična za glomerulno proteinurijo, saj je lahko prisotna tudi pri tubulni okvari in je odraz nezmožnosti tubulov za reabsorpcijo albuminov, ki se normalno filtrirajo v količini približno 1 g/dan. Visoka albuminurija je lahko prisotna tudi pri prelivni proteinuriji, ki je posledica prehajanja lahkih ali težkih verig čez glomerulno filtracijsko pregrado zaradi njihovega povečanega nastajanja. Lahko pride do glomerulopatije zaradi odlaganja lahkih ali težkih verig, amiloidoze in tubulne okvare.

O GB običajno govorimo, če albumini predstavljajo več kot 40 % vseh beljakovin, izločenih s sečem. Pri tubulointersticijskih boleznih je delež albuminov navadno < 40 %.

Če dnevna proteinurija presega 3,5 g, govorimo o nefrotski proteinuriji (2).

## 3. Ledvična insuficienca

Ledvična insuficienca je lahko prisotna pri akutnem GN, zlasti ob najdbi polmesecev, tj. ledvičnih teles z nekrozo, ki jih najdemo z ledvično biopsijo. Pri boleznih, ki se kažejo z nefrotskim sindromom, ni pogosta (3).

## 4. Arterijska hipertenzija

Akutni pojav arterijske hipertenzije oziroma nenasadno poslabšanje že obstoječe hipertenzije je zlasti pri bolnikih z drugimi znaki (akutna ledvična insuficienca, glomerulna hematurija, itd.) lahko znak GB (3). Je posledica bolezenskega zadrževanja soli in vode ali porušenja ledvičnega uravnavanja krvnega tlaka (1).

## 5. Edemi so lahko del nefritičnega sindroma ali nefrotskega sindroma (1,3).

## 6. Sistemski znaki so prisotni, če je GB del sistemskih bolezni (1,3).

Ko pri bolniku na podlagi izvida seča z veliko verjetnostjo ocenimo, da gre za GB, moramo ugotoviti, za katero bolezen gre. Opredeliti moramo tudi, ali je GB primarna ali sekundarna (4,5).

## PREISKAVE

Pri vseh bolnikih s sumom na GB sledimo diagnostičnemu postopku (Slika 1). Najpomembnejša je natančna anamneza – osebna, družinska in socialna. Aktivno iščemo simptome ali znake morebitne sistemske bolezni. Sledijo

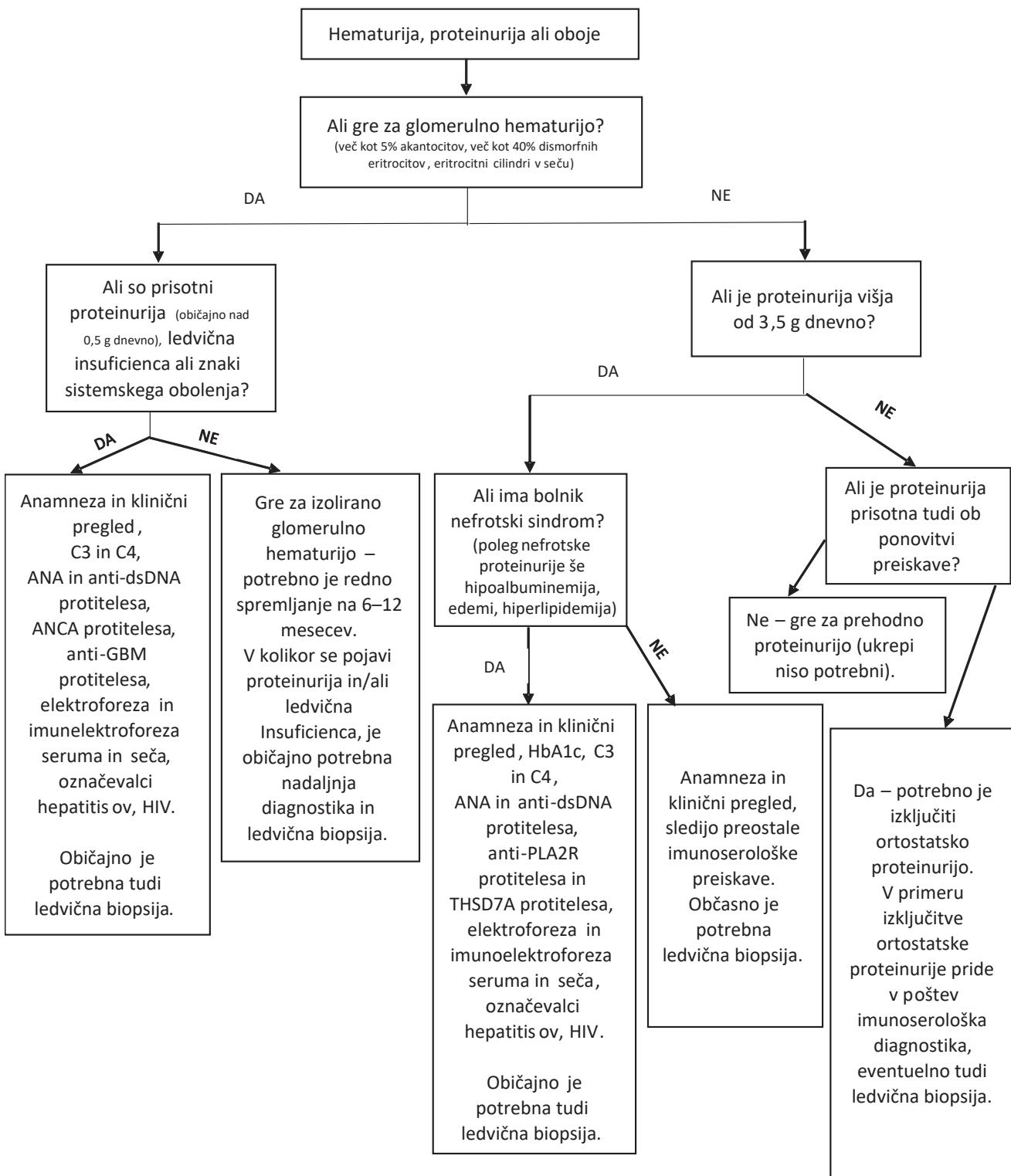
klinični pregled in laboratorijske preiskave. Pri vseh bolnikih opravimo pregled kompletne in diferencialne krvne slike, sečnine, kreatinina, urata, cistatina C in jetnih testov. Izvedemo imunološke teste (komplement C3 in komplement C4, protijedrna protitelesa (angl. antinuclear antibodies, ANA) ter določimo protitelesa proti dvojnovidnemu DNK (angl. anti-doublestranded DNA antibodies, anti-dsDNA), antinevtrofilna citoplazemska protitelesa (angl. anti-neutrophil citoplasmatic antibodies, ANCA), protitelesa proti antigenom glomerulne bazalne membrane (angl. anti-glomerular basement membrane antibodies, anti-GBM) in krioglobulin. Opravimo elektroforezo in imunoelektroforezo serumata in seča ter določimo faktorje strjevanja krvi in serološke virusne označevalce (hepatitis A, B, C in HIV). Opravimo pregled enkratnega vzorca seča in s 24-urnim zbiranjem seča določimo biuret. Ob sumu na poinfekcijsko GB izvedemo tudi antistreptolizinski test. Danes lahko pri bolnikih z morebitno membransko nefropatijo dodatno določimo še protitelesa proti receptorju za fosfolipazo A2 (anti-PLA2R) in protitelesa proti trombospondinu (THSD7A). Pri vseh bolnikih opravimo ultrazvočno preiskavo ledvic.

Na podlagi pridobljenih podatkov se ob sumu na GB, zlasti ob proteinuriji > 1g/dan, praviloma odločimo za ledvično biopsijo (6). V posebnih primerih sicer ni nujna, npr. pri jasni družinski anamnezi Alportovega sindroma, ko se lahko poslužimo tudi genetskega testiranja.

GB razvrščamo na osnovi različnih vzorcev, ki jih ugotovimo s patohistološko analizo (svetlobno mikroskopiranje, imunofluorescencija, elektronsko mikroskopiranje). Težava je, da se za eno patohistološko entiteto lahko skrivajo različne bolezni z različno etiologijo, različne pa so tudi klinične predstavitev. Velja tudi obratno – en bolezenski vzrok je povezan z različnimi patohistološkimi predstavtvami (1,5).

Pri tolmačenju izvidov se moramo zavedati naslednjih omejitiv:

- Glomerulna hematurija je lahko prisotna pri boleznih ledvic, ki niso GN v smislu vnetnih bolezni. Takšne bolezni so diabetična nefropatija, varfarinska nefropatija, bolezen tanke glomerulne bazalne membrane, ateroembolična bolezen, alergijski intersticijski nefritis, idiopatska fokalna segmentna glomeruloskleroza (FSGS) itd.
- Ni nujno, da GN spremi glomerulna hematurija, saj hudo poškodovani glomeruli ne proizvajajo seča, nepoškodovani glomeruli, ki ga proizvajajo, pa ne izločajo eritrocitov (npr. vaskulitis ANCA).



Slika 1: Klinična pot obravnave bolnika s sumom na glomerulno bolezni.

Legenda: protijedra protitelesa (angl. antinuclear antibodies – ANA); protitelesa proti dvojnovijačni DNA (angl. anti - doublestranded DNA antibodies – anti-dsDNA ); antinefrofilna citoplazemska protitelesa (angl. anti-neutrophil citoplasmatic antibodies – ANCA); protitelesa proti antigenom glomerulne bazalne membrane (angl. anti-glomerular basement membrane antibodies – anti-GBM ); glikiran hemoglobin (HbA1c); protitelesa proti receptorju za fosfolipazo A2 (anti-PLA2R); protitelesa proti trombospondinu (THSD7A).

- Obstaja neproteinurična diabetična ledvična bolezen.
- Nefrotska proteinurija in mikrohematurija sta lahko posledica »maligne hipertenzije« in ne primarne GB.
- Glomerulne in neglomerulne bolezni ledvic s pomembno izgubo nefronov (npr. > 50 %) lahko sčasoma vodijo v sekundarno FSGS z nefrotsko proteinurijo.
- Serumski označevalci za odkrivanje sekundarnih glomerulnih bolezni so nezanesljivi (npr. ANA, ANCA, komplement C3 in komplement C4 itd.).
- Ledvična biopsija kot končna stopnja diagnosticiranja ne privede vedno do dokončne diagnoze (2,5).

## ZAKLJUČEK

GB so že v osnovi razmeroma redke bolezni, z določenimi pa se srečamo še posebej redko. Ker so v večini primerov ob prvem stiku z bolnikom bolezenski znaki splošni, priporočamo sistematično obravnavo po opisanem algoritmu. Izkušnje kažejo, da le s kombinacijo natančne anamneze, kliničnega pregleda in široke mreže preiskav lahko odkrijemo tudi redkejše oblike GB, ki jih nato tudi ustrezno zdravimo.

## LITERATURA

1. Kveder R. Prepoznavanje in zdravljenje najpomembnejših glomerulnih bolezni. In: Lindič J, Kovač D, Kveder R, Malovrh M, Pajek J, Aleš Rigler A, Škoberne A, eds. Bolezni ledvic. Tretja izdaja. Ljubljana: Slovensko zdravniško društvo – Slovensko nefrološko društvo, Univerzitetni klinični center Ljubljana – Klinični oddelek za nefrologijo, Interna klinika; 2014. p. 201–47.
2. Hebert LA, Parikh S, Prosek J, Nadasdy T, Rovin BH. Differential diagnosis of glomerular disease: a systematic and inclusive approach. Am J Nephrol. 2013; 38: 253–66.
3. Radhakrishnan J. Glomerular disease: evaluation and differential diagnosis in adults. In: Post TW, ed. UpToDate. Waltham, MA: UpToDate Inc.; 2019 [cited 2019 Dec 6]. Available from: <https://www.uptodate.com>.
4. Khanna R. Clinical presentation & management of glomerular diseases: hematuria, nephritic & nephrotic syndrome. Mo Med. 2011; 108: 33–6.
5. Taal MW. Brenner & Rector's the kidney. 9th ed. Vol 1. Philadelphia: Saunders Elsevier; 2012. p. 1100–279.
6. Floege J, Feehally J. Introduction to glomerular disease: clinical presentations. In: Johnson RJ, Feehally J, Floege J, eds. Comprehensive clinical nephrology. 5th ed. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2015. p. 184–97.

Avtor za dopisovanje:

Izr. prof. dr. Sebastjan Bevc, dr. med.

Interna klinika, Univerzitetni klinični center Maribor

Oddelek za nefrologijo

Ljubljanska ulica 5, Maribor

e-mail: [sebastjan.bevc@ukc-mb.si](mailto:sebastjan.bevc@ukc-mb.si)

# OBRAVNAVA IN ZDRAVLJENJE BOLNIKA Z REDKO BOLEZNIJO LEDVIC – POGLED PEDIATRA NEFROLOGA

## DIAGNOSTICS AND TREATMENT OF A CHILD WITH A RARE KIDNEY DISEASE – A PAEDIATRIC NEPHROLOGIST'S VIEW

*Nataša Marčun Varda*

Enota za pediatrično nefrologijo in arterijsko hipertenzijo, Klinika za pediatrijo, Univerzitetni klinični center Maribor

### IZVLEČEK

Redke bolezni se pri otrocih in odraslih na individualni ravni sicer pojavljajo redko. Kumulativno – torej kot celotna skupina – pa so pomemben javnozdravstveni problem s precejšnjima obolenjnostjo in umrljivostjo ter zajemajo redko patologijo številnih področij medicine. Med njimi so v precejšnjem številu zastopane redke bolezni ledvic. Kljub napredku na področju nadomestnega ledvičnega zdravljenja, ki danes omogoča preživetje, redke ledvične bolezni povzročajo precejšnjo obolenjost, pomembno poslabšajo kakovost življenja in močno vplivajo na delovanje zdravstvenega sistema. Z napredkom znanosti in tehnologije ter najnovejšimi izsledki raziskav sta se izboljšala diagnosticiranje bolnikov in njihova obravnava, pojavljati pa so se začela tudi nova zdravila. V prihodnjih letih lahko na tem področju pričakujemo nadaljnji napredek.

V prispevku na kratko predstavljamo pristop k diagnosticiraju in zdravljenju otrok z redkimi boleznimi ledvic. Poudarjamo pomen multidisciplinarno in timske obravnave s programom optimalne in kontinuirane zdravstvene oskrbe ter ključno vlogo optimalnega prehoda bolnikov iz otroške dobe v odraslost. Izpostavimo tudi nujnost mednarodnega sodelovanja in vzpostavitev mednarodnih registrov, da bi izboljšali proces sistematičnega zbiranja podatkov in spremeljanje bolnikov ter zagotovili osnovo za razvoj boljših načinov diagnosticiranja in zdravljenja.

**Ključne besede:** redka ledvična bolezen, diagnosticiranje, zdravljenje, multidisciplinarni pristop, kontinuirana zdravstvena oskrba, mednarodno sodelovanje, otrok.

### ABSTRACT

Rare diseases in both children and adults are uncommon at the individual level, however, cumulatively the whole group represents a substantial public health problem with significant morbidity and mortality. They include rare pathology from numerous fields of medicine. Among them, a considerable number are represented by rare kidney diseases. Despite advances in renal replacement therapy, enabling survival, these disorders cause significant patient morbidity, substantially decrease their quality of life and have a large effect on the healthcare systems. The progress in science and technology and new research findings have improved the diagnostics and management of these patients, and some new drugs have emerged. Additional progress can be expected in the coming years.

The article briefly presents the approach to the diagnostics and treatment of children with rare kidney diseases. We emphasise the importance of a multidisciplinary and team approach with the goal of optimal and continuous healthcare as well as the importance of optimal transition of these patients from childhood to adulthood. In addition, the importance of international cooperation and the establishment of international registries, initiatives to improve the systematic collection of evidence and follow-up patients, and to provide a framework for the development of improved treatments, are highlighted.

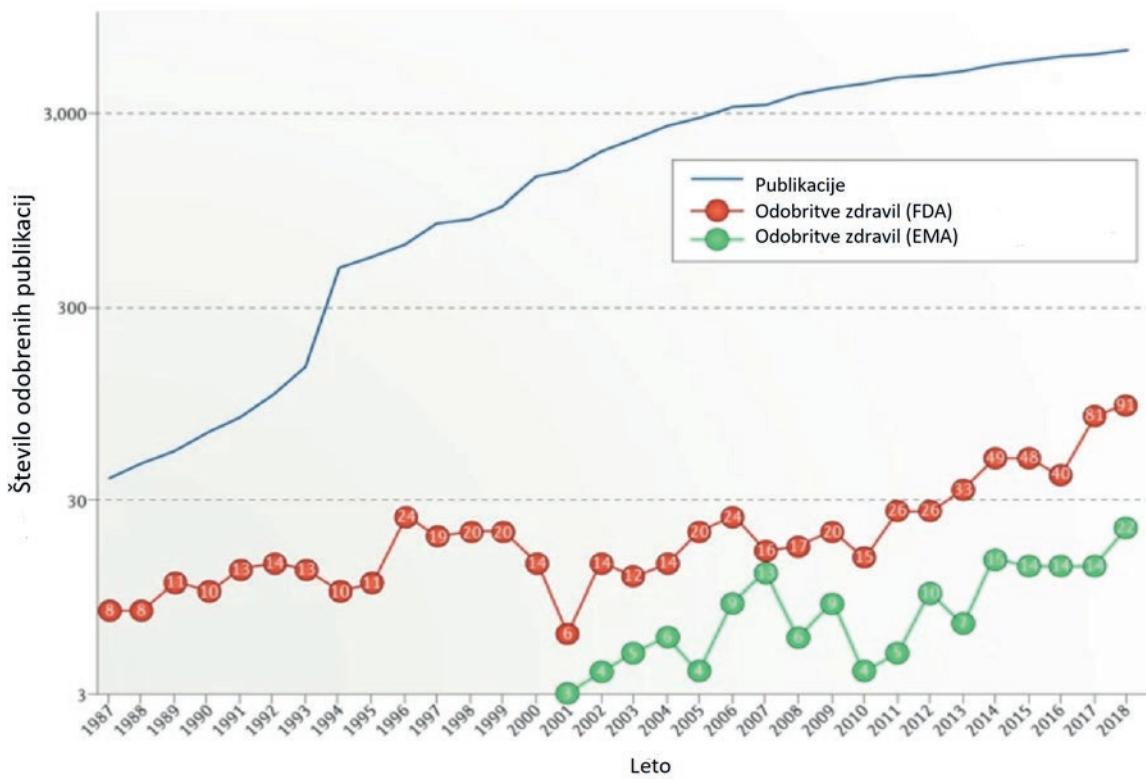
**Key words:** rare kidney disease, diagnostics, management, multidisciplinary approach, continuous healthcare, international cooperation, child.

## UVOD

Po ameriški definiciji iz leta 1983 so redke bolezni tiste bolezni, ki prizadenejo manj kot 200.000 ljudi, po evropski definiciji pa bolezni s pojavnostjo, manjšo od 1/2.000 bolnikov (1). Čeprav so kot posamezne bolezni redke, kot skupina predstavljajo veliko število bolezenskih stanj, po ocenah več kot 7.000 (1,2). Na internetni strani Orphadata, verjetno najbolj popolni bazi redkih bolezni, jih omenjajo celo več kot 10.000 (3). Po navedbah iz literature je njihov vzrok v kar 80 % genetski (4). Ker vseh redkih bolezni ne spremljamo sistematično, je skupno število ljudi z redkimi boleznimi težko oceniti; v Ameriki navajajo številko 25–30 milijonov, globalno pa naj bi bilo bolnikov z redkimi boleznimi približno 400 milijonov (1,2). Sistemski in globalni pristop k obravnavi sta pomembna tako zaradi ocene pojavnosti kot tudi zaradi izboljšanja diagnosticiranja in zdravljenja, zlasti ob pojavu novih zdravil (5,6). Poznamo jih tudi kot t. i. bolezni sirote, saj farmacevtske družbe pred leti zaradi majhnega števila bolnikov niso bile zainteresirane za iskanje novih zdravil, kar pa se je z ameriškim Zakonom

o zdravilih za bolezni sirote (angl. The Orphan Drug Act), v katerem so opredelili finančne spodbude za razvoj novih zdravil na tem področju, pomembno spremenilo (7). Kljub zakonodaji, ki zagotavlja regulativne in ekonomske osnove za spodbujanje razvoja specifičnih načinov zdravljenja, in kljub velikemu napredku na področju raziskav, ki ponujajo orodja za razumevanje njihove molekularne osnove, pri večini redkih bolezni zdravljenje še vedno ni odobreno (2,8) (Slika 1).

Redke bolezni ledvic so na seznamu redkih bolezni »dobro« zastopane in vključujejo več 150 motenj ledvičnega transporta, razvoja ledvic, presnove in vnetja (4,9). Večina je genetskih (9). Skupne značilnosti so majhno število prizadetih bolnikov, pogosta vzročna nepojasnjenost, variabilni fenotipi, razpršenost kliničnih in bioloških podatkov, nestandardizirani diagnostični postopki, slabo poznavanje naravnega poteka bolezni, pomanjkanje bioloških označevalcev za spremljjanje napredovanja bolezni in potreba po kompleksni obravnavi (9). Pogosti so tudi večsistemski zapleti (4). Ker so številne od redkih bolezni nadvse kompleksne in imajo genetske



Slika 1: Število objavljenih znanstvenih prispevkov o novih zdravilih za redke bolezni, ki sta jih odobrili FDA (angl. Food and Drug Administration, Zvezna agencija za hrano in zdravila) in EMA (angl. European Medicines Agency, Evropska agencija za zdravila) v obdobju 1987–2018 (8).

ali presnovne vzroke, zaradi njihovega nepoznavanja in pomanjkanja izkušenj pri obravnavi lahko pride do zamude pri diagnosticiranju in zdravljenju (10). Zgodnje diagnosticiranje in etiološka opredelitev sta pomembna zaradi izboljšanja napovedi izida bolezni, zlasti če je na voljo usmerjeno zdravljenje. Razumevanje molekularne osnove je pomembno tudi zaradi razvoja novih in usmerjenih terapevtskih orodij. V zadnjih letih je tehnologija sekvenciranja naslednje generacije (*angl. next generation sequencing, NGS*) omogočila napredek v diagnosticiranju redkih ledvičnih bolezni ter tudi razumevanje tistih molekularnih sprememb, ki so skupne redkim in pogostim ledvičnim boleznim (11). Pomembna sta tudi mednarodno sodelovanje in vzpostavitev registrov, ki sta omogočila boljšo fenotipizacijo bolnikov, ugotavljanje povezave med genotipom in fenotipom, pa tudi ugotavljanje naravnega poteka bolezni, kliničnega izida ter uspešnosti diagnosticiranja in zdravljenja, zlasti ob uvedbi novih zdravil (10,12–14).

V prispevku na kratko predstavljamo pristop k diagnosticiranju in zdravljenju bolnika z redko bolezni ledvic. Poudarjamo timski in multidisciplinarni pristop, ki zagotavlja optimalno obravnavo tako v otroštvu kot v odraslosti pa tudi v občutljivem obdobju prehoda. Izpostavimo pomen mednarodnega sodelovanja in register redkih bolezni ter navajamo nekaj izzivov za prihodnost.

## **PRISTOP K OBRAVNAVI BOLNIKA Z REDKO BOLEZNIJO LEDVIC**

Redke bolezni ledvic so genetske in negenetske. Večina je genetskih in jih lahko razdelimo na več načinov, npr. na monogenske in poligenske bolezni, glomerulne in tubulne bolezni ter strukturne in funkcijalne bolezni (9). Genetske motnje rasti in strukture ledvic vodijo v zmanjšano število nefronov in/ali nenormalen vzorec in celično organizacijo ledvičnega tkiva; takšni bolezni sta policistična ledvična bolezen in nefronoftiza. Motnje delovanja ledvic vodijo v motnjo ene osnovnih ledvičnih funkcij, glomerulne ali tubulne, kar klinično vodi do razvoja različnih ledvičnih bolezni (npr. nefrotičnega sindroma in cistinoze). Nekatere od njih naštevamo v Tabeli 1 (10), obširen seznam pa je dostopen na internetni strani Evropske referenčne mreže za redke bolezni ledvic (*angl. The European Rare Kidney Disease Reference Network, ERKNet*), kjer so bolezni razvrščene v šest skupin: glomerulopatije, tubulopatije, trombotične mikroangiopatije, presnovne nefropatije, malformacije ledvic in sečnih izvodil ter družinske cistične bolezni ledvic. Ob upoštevanju genetske diagnoze trenutno vključujejo kar 320 bolezenskih stanj (15).

Pri obravnavi bolnikov z redkimi boleznimi moramo tako kot pri obravnavi drugih kroničnih bolnikov najprej pridobiti natančne anamnestične podatke s posebnim poudarkom na družinski anamnezi. Bolnika natančno pregledamo, opravimo antropometrične meritve in merjenje krvnega tlaka ter nato na osnovi pridobljenih kliničnih in anamnestičnih podatkov in postavljenе delovne diagnoze usmerimo diagnostične preiskave. Osnovne laboratorijske preiskave vključujejo osnovne preiskave urina in krvi (tako biokemijske kot imunološke), pogosto tudi specifične laboratorijske preiskave (npr. določanje topljencev v 24-urnem urinu za opredelitev presnovnih motenj pri bolnikih z ledvičnimi kamni, testiranje acidifikacijske sposobnosti pri sumu na distalno renalno tubulno acidozo, določanje cistina v levkocitih pri sumu na cistinozo). Obravnavo obsega tudi opredelitev proteinurije ter teste za opredelitev glomerulne in tubulne funkcije. Včasih moramo opraviti tudi mikrobiološke preiskave. Sledi morfološko diagnosticiranje z osnovnima diagnostičnima metodama – ultrazvočno preiskavo ledvic in sečnih izvodil –, ki jima glede na verjetno diagnozo dodamo tudi usmerjeno morfološko in funkcionalno diagnosticiranje (magnetnoresonančna preiskava ledvic, mikcijska cistouretrografija, magnetnoresonančna urografija, dinamična scintigrafija ledvic, preiskave za opredelitev ledvičnega žilja) ter ob sistemski prizadetosti tudi preiskave za opredelitev stanja drugih organskih sistemov. Pogosto moramo opraviti tudi ledvično biopsijo. Po opredelitvi stanja ledvic in ostalih organskih sistemov bolezen diagnosticiramo tudi etiološko, kar zahteva usmerjene diagnostične metode, kot so encimski ali molekularnobiološki testi. Le pri posameznih redkih ledvičnih boleznih lahko dokončno diagnozo postavimo zgolj z ledvično biopsijo. Za večino redkih bolezni so objavljeni algoritmi obravnave, ki so lahko rezultat mednarodnega konsenza strokovnjakov ali posameznih diagnostičnih centrov, kjer imajo z obravnavo in zdravljenjem določenih bolezni potrebne klinične izkušnje (16–25). Diagnosticiranje naj vedno poteka stopenjsko. Ob sumu na genetsko ledvično bolezen opravimo genetsko diagnosticiranje; diagnostični algoritem predstavljamo na Sliki 2 (26). Od za področje dednih bolezni ledvic prelomnega leta 1985, ko so na kromosomu 16 locirali gen za avtosomno dominantno policistično bolezen ledvic (27), in leta 1990, ko so v genu za kolagen COL4A5 odkrili prvo točkovno mutacijo monogenske bolezni ledvic (Alportovega sindroma) (28), do danes, smo na področju genetike ledvičnih bolezni priča izjemnemu napredku (26,29). Uspešnost diagnosticiranja NGS pri iskanju mutacij z uporabo za bolezen specifičnih multigenskih »panelov« so dokazali za številne redke ledvične bolezni, kot so

Tabela 1: Nekatere najpomembnejše strukturne in funkcijeske genetske bolezni ledvic (10).

| GENETSKE BOLEZNI RASTI IN STRUKTURE LEDVIC                                   | GENETSKE BOLEZNI LEDVIČNE FUNKCIJE                                    |
|--|---|
| <b>Ciliopatije</b>   | <b>Glomerulne bolezni</b>   |
| ADPKD, tipa 1 in 2 (ni redka)  | kongenitalni SRNS (finski tip), SRNS (tipi 2, 3, 4)                   |
| ARPKD  | Piersonov sindrom   |
| NPHP, tipi 1–11  | SRNS z začetekom v odraslosti   |
| medularna cistična bolezen ledvic  | Denys-Drashov sindrom, Frasierjev sindrom                             |
| z Joubertovim sindromom povezane motnje                                      | sindrom »noht-pogačica«   |
| Meckel-Gruberjev sindrom   | mitohondrijske bolezni s SRNS   |
| Bardet-Biedlov sindrom, tipi 1–12  | lizosomske bolezni s SRNS   |
| Alströmov sindrom  | Alportov sindrom (X, AR, AD)  |
| Sensenbrennerjev sindrom (kranioektodermalna displazija)                     | Alportov sindrom z leomiomatozo                                       |
| orofacioidalni sindrom, tip 1  | Schimkejeva imunsko-kostna displazija                                 |
| Ivemarkov sindrom  | družinska amiloidoza  |
| Jeunejev sindrom   | <b>Ledvične tubulne motnje in presnovne bolezni</b>                   |
| Ellis-van Creveldov sindrom  | ledvična glukozurija  |
| <b>Kongenitalne anomalije ledvic in sečnih izvodil</b>                       | aminoacidurije  |
| agenezija ledvic   | proksimalna renalna tubulna acidoza, distalna renalna tubulna acidoza |
| sindrom ledvične hipoplazije/displazije                                      | hipofosfatemični rahič  |
| multicistična displazija ledvic  | cistinoza   |
| vezikoureterni refluks   | Lowejev sindrom   |
| branhiootorenalni sindrom  | Bartterjev sindrom, tipi 1–4  |
| Fraserjev sindrom  | Gitelmanov sindrom  |
| Kallmanov sindrom  | Liddlov sindrom   |
| sindrom »ledvica-kolobom«  | Gordonov sindrom  |
| sindrom ledvičnih cist in sladkorne bolezni                                  | psevdohipoaldosteronizem, tipa 1 in 2                                 |
| Townes-Brocksov sindrom  | sindrom SeSAME  |
| sindrom HDR (hipoparatiroidizem, senzorinevralna gluhost, displazija ledvic) | nefrogeni diabetes insipidus  |
| malformacija »split hand/split foot«   | Fabryjeva bolezen   |
|  | <b>Nefrolitiazra</b>  |
|  | cistinurija, Dentova bolezen, lizinurična proteinska intoleranca      |
|  | primarna hiperoksalurija, tipi 1, 2 in 3                              |
|  | pomanjkanje adenozin fosforibozilne transferaze                       |
|  | ksantinurija, distalna ledvična tubulna acidoza                       |

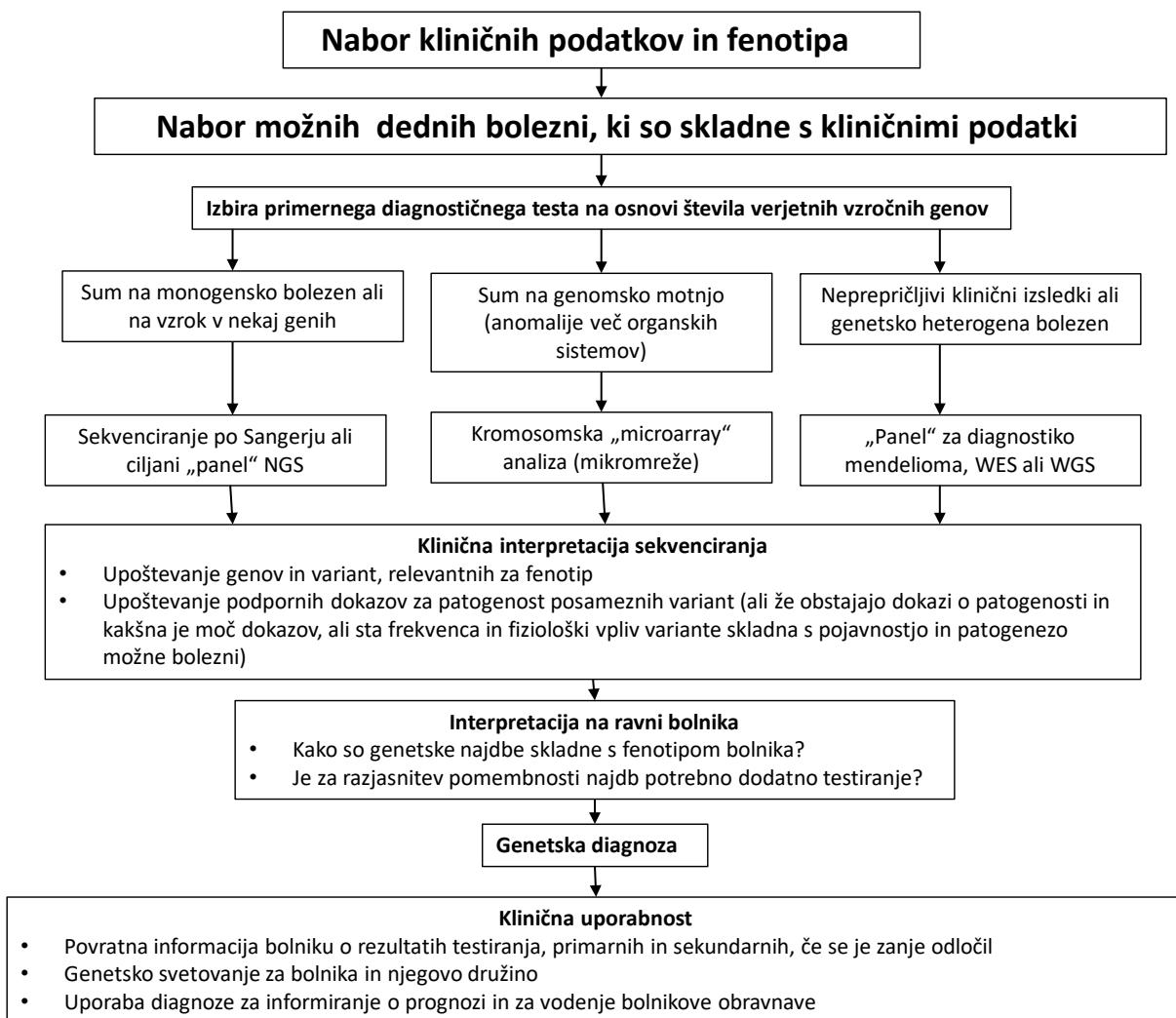
Legenda: ADPKD – avtosomno dominantna policistična bolezen ledvic; ARPKD – avtosomno recesivna policistična bolezen ledvic; NPHP – nefronoftiza; AD – avtosomno dominantno dedovanje; AR – avtosomno recesivno dedovanje; X – na kromosom X vezano dedovanje, SRNS – na steroide odporen nefrotični sindrom; SeSAME – konvulzije, senzorinevralna gluhost, ataksija, mentalna retardacija, motnja elektrolitov.

Alportov sindrom, na steroidne odporni nefrotični sindrom, nefronoftiza, druge ledvične ciliopatije in tubulointersticijske bolezni ledvic. Tudi sekvenciranje celotnega eksoma in

sekvensiranje celotnega genoma bosta morda kmalu del rutinskega molekularnega diagnosticiranja, saj je trenutno omejujoč dejavnik predvsem cena (9). Široka uporaba NGS

diagnosticiranja bo nedvomno izboljšala diagnosticiranje redkih ledvičnih bolezni, pomagala opredeliti molekularne mehanizme bolezni, olajšala genetsko svetovanje in ponudila možnost testiranja nosilcev bolezni. V eni od raziskav tako že poročajo, da so genetsko diagnozo z NGS postavili pri kar treh četrtinah preiskovanih bolnikov, pri 17 % izmed njih pa je bila za postavitev pravilne diagnoze celo ključnega pomena (30). Veliko število genetskih in molekularnih informacij prinaša nove izzive, kot je potreba po bolj izpopolnjenih bioinformacijskih analitičnih orodjih in algoritmih. Poleg tega spremembe v molekularnih tehnikah in tolmačenju rezultatov prinašajo nove pravne, etične

in družbene izzive. Tudi pri dobro opredeljenih motnjah splošno uporabo genetskega testiranja pogosto omejujejo visoki stroški in dolgotrajnost diagnostičnega postopka ter nezadostna genetska pismenost, predpostavka, da bo postavitev genetske diagnoze vplivala (ali ne) na klinično ukrepanje ter razlike v dostopnosti do preiskav in kritju stroškov diagnosticiranja s strani zavarovalnic. Ti dejavniki so posebej velik izziv v okoljih z omejenimi viri. Zato so potrebni ukrepi za spodbujanje klinično pomembnega genetskega testiranja in ustrezne vključitve genetskih informacij v algoritme obravnave (9).



Slika 2: Algoritem genetskega diagnosticiranja in klinična uporabnost genetskega diagnosticiranja pri obravnavi bolnikov z redko boleznično ledvic (26).

Legenda: NGS – sekvenciranje naslednje generacije (angl. next generation sequencing); WES – sekvenciranje celotnega eksoma (angl. whole exome sequencing); WGS – sekvenciranje celotnega genoma (angl. whole genome sequencing).

Bolniki potrebujejo redno sledenje in kontrolne preiskave glede na osnovno diagnozo, stanje ledvic, predpisano zdravljenje in prizadetost drugih organskih sistemov, ki jih prav tako opredeljujejo algoritmi obravnave (16–25). Tako kontrolne preglede pri cistinozi, redki avtosomno recessivni bolezni, ki je najpogostejši genetski vzrok Fanconijevega sindroma, v prvem mesecu po postavljeni diagnozi opravljamo celo tedensko, v naslednjih šestih mesecih enkrat na mesec, po vzpostavitvi presnovnega in elektrolitskega ravnovesja na dva meseca, medtem ko vse bolnike s 3. in 4. stopnjo kronične ledvične bolezni (KLB) spremljamo mesečno. Tim, odgovoren za cistinozo, bolnike na dializi in bolnike s presajeno ledvico glede osnovne bolezni ocenjuje na 6 mesecev in po potrebi opravi še dodatna posvetovanja (31).

## **PRISTOP K ZDRAVLJENJU BOLNIKA Z REDKO BOLEZNIJO LEDVIC**

Za bolnike z redkimi boleznimi pogosto nimamo na voljo mednarodnih priporočil o zdravljenju. Osnova za standardizirano obravnavo so protokoli, predstavljeni v objavljenih publikacijah, ali mnenja strokovnjakov z izkušnjami pri zdravljenju posameznih bolezni (9). Z novimi znanji kot rezultatom tesnega sodelovanja številnih strokovnjakov in organizacij bolnikov, retrospektivno analizo podatkovnih baz, prospektivnimi raziskavami, specializiranimi centri za zdravljenje redkih bolezni in njihovimi mrežnimi povezavami upravičeno pričakujemo razvoj optimalnih načinov zdravljenja tudi na tem področju (9,32). K boljši obravnavi pomembno prispeva tudi razvoj biomarkerjev za posamezne redke bolezni (9).

Temelj vsake obravnave kroničnih ledvičnih bolnikov so osnovni nefarmakološki ukrepi, ki vključujejo zdravo prehrano in skrb za zdrav življenjski slog, ki jih svetujemo v sklopu preprečevanja srčno-žilnega in ledvičnega zdravja (33–35). Za bolnike s KLB so ukrepi obravnave dobro opredeljeni v smernicah (36,37). Redke bolezni ledvic potrebujejo tudi specifično zdravljenje, usmerjeno v osnovno patofiziologijo posamezne bolezni, in so včasih v nasprotju s smernicami za obravnavo bolnikov s KLB. Tako npr. zavora renin-angiotenzin-aldosteronskega sistema (RAAS), ki jo pogosto uporabljamo pri zdravljenju proteinurije bolnikov z napredujočim zmanjševanjem glomerulne filtracije, ni oblika zdravljenja za bolnike s proksimalnimi tubulnimi motnjami, pri katerih je proteinurija rezultat motenj reabsorpkcije v proksimalnih tubulih in ne poškodbe glomerulov (38). Pri motnjah z izgubo soli je blokada sistema RAAS včasih celo škodljiva, saj poslabša hipovolemijo in vpliva na krvni tlak (9). Pri nekaterih redkih boleznih so njeni učinkovitost sicer

dokazali, a opozarjajo na veliko previdnost pri uporabi (39). Podobno je v nasprotju s splošnimi priporočili glede obravnave bolnikov s KLB uporaba nesteroidnih protivnetnih zdravil pri določenih poliuričnih tubulopatijah potrebna in renoprotективna (20). Omejitev soli v prehrani, ki jo svetujemo bolnikom s hipertenzijo in v sklopu preventivnega delovanja na področju srčno-žilnega zdravja, je pri bolnikih s tubulopatijo z izgubo soli celo škodljiva (40). Dokazov o drugačnih priporočilih glede omejitve vnosa beljakovin pri bolnikih z redko bolezniyu v primerjavi z bolniki s pogostimi boleznimi ledvic ni. Pri majhnih otrocih omejitve vnosa beljakovin predvsem zaradi vpliva na rast ne priporočamo (41).

Pri potrebnem in dostopnem zdravljenju posameznih redkih ledvičnih bolezni uporabljamo mednarodna priporočila (če obstajajo) ali objavljene protokole zdravljenja. Tako bolniki z nefrogenim diabetesom insipidusom, pri katerih ledvice niso sposobne normalno resorbirati vode, izgubljajo velike količine vode in potrebujejo prost dostop do nje ter ob postaviti diagnoze tudi zdravila, kot sta indometacin in klorotiazid. Če bolezni nismo prepoznali, lahko ob akutni bolezni kot je driska, izgubljajo dodatne količine tekočine, kar vodi v hipernatremično dehidracijo z nujnostjo urgentnega ukrepanja, pri čemer zaradi obilne diureze dehidracije ne prepoznamo. Vedeti moramo tudi, da ti bolniki za nadomeščanje potrebujejo parenteralno tekočino s 5-odstotno glukozo in ne fiziološke raztopine, razen v primeru akutnega šoka (20).

Podobno bolniki s cistinozo potrebujejo specifično zdravljenje s cisteaminom (beta-merkaptoetilamin), ki znižuje količino cistina v vseh celicah in tkivih in so ga v Ameriki odobrili za zdravljenje že leta 1994 (42). V zadnjih letih so za zdravljenje odobrili tudi obliko zdravila s podaljšanim sproščanjem, ki jo dajemo samo dvakrat na dan, kar je izboljšalo komplianco pri zdravljenju (43). Bolniki potrebujejo tudi simptomatsko zdravljenje, ki vključuje vzdrževanje primernega tekočinskega, elektrolitskega in kislinsko-bazičnega ravnovesja z nadomeščanjem elektrolitov in baz ter dostop do vode, prehransko podporo, preprečevanje rahitisa in po potrebi tudi nadomeščanje manjkajočih hormonov. Pomembno je tudi lokalno zdravljenje očesnega stanja, v priporočilih pa omenjajo tudi nadomeščanje bakra in L-karnitina, zdravljenje proteinurije z inhibitorji angiotenzinske konvertaze in zdravljenje slabo nadzorovane prekomerne izgube elektrolitov z indometacinom, medtem ko kombinacije dveh zdravil ne priporočajo (44). Pri bolnikih s končno ledvično odpovedjo je izbira zdravljenja presaditev ledvic. Bolezen se v presajeni ledvici ne ponovi, sama presaditev pa ne vpliva na večsystemske zaplete, zato je zdravljenje s cisteaminom

doživljenjsko (45). Kot vsi bolniki s presajenimi organi tudi transplantirani bolniki s cistinozo potrebujejo spremljanje zaradi imunosupresivnega zdravljenja in zapletov (44).

Pomembni mejniki pri zdravljenju redkih bolezni ledvic so med drugim leta 2000 odobreno zdravljenje Fabryeve bolezni z nadomestnim encimskim zdravljenjem (46), leta 2008 uvedeno zdravljenje tuberozne skleroze z inhibitorji mTOR (angl. mammalian target of rapamycin) (47), leta 2009 uvedeno zdravljenje atipičnega hemolitično-uremičnega sindroma z ekulizumabom (48) in leta 2005 oz. leta 2012 zastavljeni raziskavi zdravljenja avtosomno dominantne policistične bolezni ledvic z dolgodelujočim analogom somatostatina, oktreetidom in z antagonistom receptorjev za vazopresin 2 tolvaptanom (9,49,50).

Dodaten izviv pri zdravljenju so bolezni s heterogeno etiologijo (genetsko in negenetsko), kot je fokalna segmentna glomeruloskleroz (FSGS), ki je redek, a pomemben vzrok kronične in končne bolezni ledvic pri otrocih (51). Opredelitev etiologije usmerja izbiro zdravljenja in napoveduje izid zdravljenja. Tako danes poznamo že približno 40 genov, odgovornih za nastanek genetske FSGS, ki se načeloma ne odziva na standardno zdravljenje (52). Trenutno zdravljenje obsega zdravljenje s kortikosteroidi in zaviralci kalcinevrinskih receptorjev, s katerim pri večini bolnikov ne dosežemo trajne remisije, zato je nujen razvoj novih načinov zdravljenja. Tradicionalni pristopi so bili usmerjeni na uporabo snovi, ki modulirajo imunski sistem, medtem ko novejša zdravila, ki lahko izboljšajo FSGS, poleg zaviranja imunske poškodbe ali vnetja blokirajo glomerulno delovanje cirkulirajočih dejavnikov prepustnosti, delujejo kot antifibrotiki (ker je fibroza pri FSGS končna skupna pot poškodbe glomerula) in vplivajo na strukturo ali sposobnost preživetja podocitov (53). Na področju FSGS smo v zadnjih letih priča velikemu napredku, a izvivi za prihodnost ostajajo in vključujejo translacijske raziskave za izboljšanje našega razumevanja različnih podtipov bolezni z različno napovedjo izida in odzivom na tarčna zdravila, identifikacijo plazemskega faktorja, ki naj bi bil odgovoren za primarno FSGS, opredelitev pomena rutinske uvedbe genetskega testiranja v klinično prakso ter razvoj bolj učinkovitih in manj toksičnih zdravil za zdravljenje bolnikov s FSGS (51).

Na koncu moramo omeniti tudi številne nove možnosti zdravljenja in razvoja zdravil na področju redkih bolezni, tudi ledvičnih, ki vključujejo zdravljenje z majhnimi molekulami, monoklonskimi protitelesi, nadomestnimi beljakovinami in oligonukleotidi, gensko in celično terapijo ter tudi modifikacijo razpoložljivih zdravil. Vsaka od možnosti ima določene prednosti in omejitve, ki jih moramo upoštevati pri uvedbi zdravljenja (8). Nedvomno pa je bil na področju

razvoja novih zdravil storjen pomemben korak naprej, kar so poleg sistemskega pristopa in napredka znanosti omogočili tudi izbira statističnih metod, vključenost bolnikov v postopek, regulativne poti in pomoč digitalnih orodij (8).

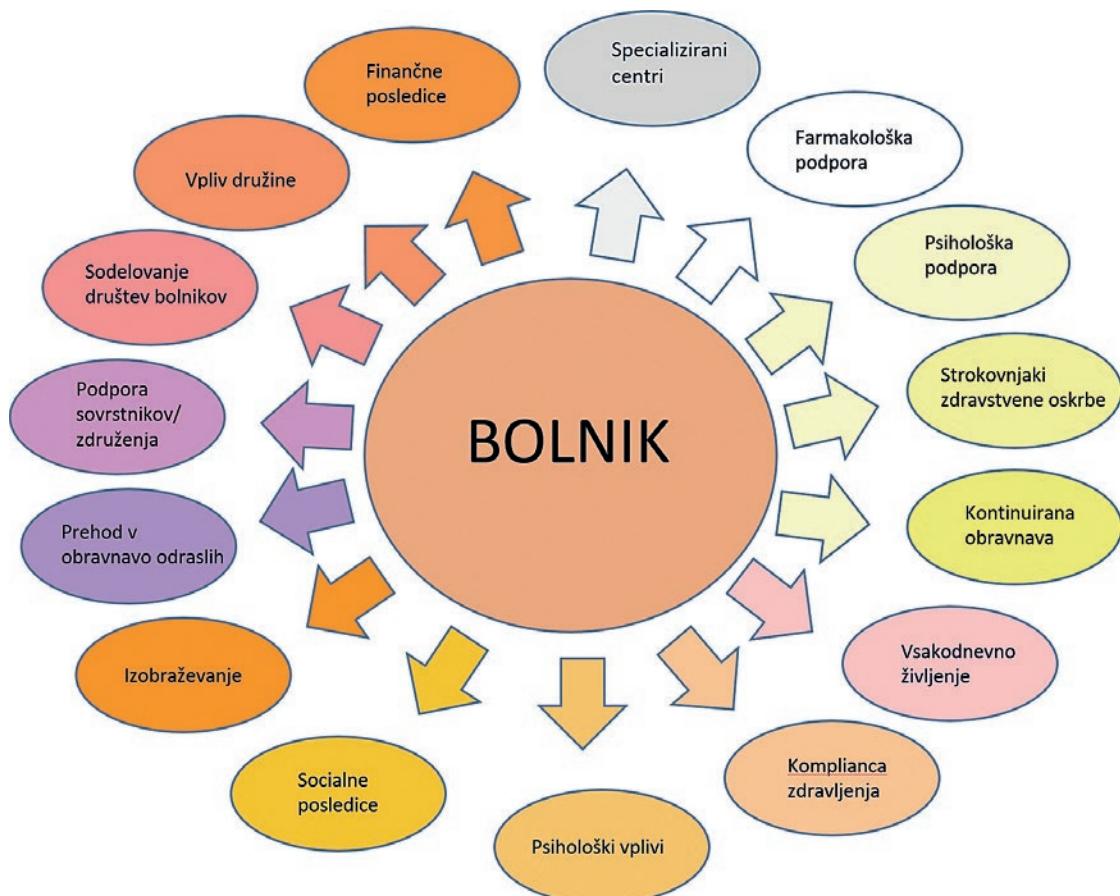
## **TIMSKA IN MULTIDISCIPLINARNA OBRAVNAVA BOLNIKOV Z REDKO BOLEZNIJO LEDVIC**

Diagnosticiranje, obravnava in zdravljenje redkih bolezni ledvic potekajo kompleksno, zlasti ob prisotnosti večsistenskih zapletov. Tako ni redko, da bolniki pred postavitvijo ustrezne diagnoze vrsto let obiskujejo različne specialiste. Globalna neprofitna organizacija na področju bolezni ledvic s ciljem optimalnega ledvičnega izhoda in prognose KDIGO (angl. Kidney Disease: Improving Global Outcomes) je na področju redkih bolezni izpostavila pet področij: diagnostične izzive, optimalno obravnavo na področju zmanjšanja ledvične funkcije in napredovanja KLB, izzive pri zasnovi kliničnih raziskav, prenos novih znanj iz raziskav v klinično prakso ter zagotovitev praktične in integrirane podpore bolnikom. Potekati mora timsko in multidisciplinarno ter poleg specialistov nefrologov in sestrskega tima vključevati tudi številne strokovnjake drugih strok, zlasti genetike, psihologe, radiologe, urologe in dietetike. Algoritmi obravnave in spremeljanja bolnikov ter tudi ledvični in zunajledvični zapleti so specifični za vsako bolezen ter temeljijo na patofiziologiji posamezne bolezni in hitrosti napredovanja KLB. Priporočila zdravljenja morajo nastati v sodelovanju med strokovnjaki za posamezne redke bolezni in organizacijami bolnikov ter se spremenjati v skladu z novimi znanji, ki so rezultat multicentričnih raziskav (9). Vsi člani tima morajo imeti znanje o posameznih boleznih in specifičnih zapletih ter komunikacijske veščine za tvoren pogovor z bolniki in skrbniki. Multidisciplinarni pristop, idealno v okviru specializiranih referenčnih centrov (angl. Centers of excellence/expertise/reference), nedvomno prispeva k optimizaciji spremeljanja in zdravljenja bolnikov (54). Standarde, ki jih mora takšen center zagotavljati, predstavljamo v Tabeli 2 (9).

V Sloveniji je dober primer Center za zdravljenje Fabryeve bolezni v Slovenj Gradcu (55). Področja, pomembna pri oskrbi bolnikov z redko bolezni jo ledvic, predstavljamo na Sliki 3 (9). Poleg somatske zdravstvene oskrbe sta zelo pomembni tudi psihološka obravnava in podpora. Zdravstveni tim lahko v zdravljenje vključi specifični trening vpliva mentalnega stanja na bolnika in njegov podporni sistem, učenje komuniciranja o mentalnem stanju z bolniki in družino (ki naj se izvaja ločeno), podporne skupine

Tabela 2: Standardi, ki jih morajo zagotoviti specializirani referenčni centri za obravnavo bolnikov z redko bolezni ledvic (9).

| STANDARD   | MERJENJE USPEŠNOSTI DELOVANJA  |
|--|--|
| <b>Celovita oskrba</b>   |  |
| ledvična in zunajledvična zdravstvena oskrba, potrebna za obravnavo posamezne bolezni  | razpoložljivost pomožnih storitev in ostalih subspecialnosti, potrebnih za obravnavo posamezne bolezni |
| genetska obravnavna, vključno z genetskim testiranjem  |  |
| prehramsko svetovanje  |  |
| psihosocialna podpora  |  |
| uskajevanje s strani izkušenega in predanega vodje tima  |  |
| <b>Strokovnost</b>   |  |
| oskrbo koordinira multidisciplinarni tim z ustreznim strokovnim znanjem o posamezni bolezni                                    | publikacije, število bolnikov s specifično bolezni   |
| <b>Klinične raziskave</b>  |  |
| bolnikom moramo ponuditi možnost sodelovanja v kliničnih raziskavah, povezanih s specifično bolezni                            | vključenost v klinične raziskave za določeno bolezen (če obstajajo)                                    |
| <b>Izobraževanje</b>   |  |
| priprava in distribucija informativnega gradiva za bolnike, njihove družine in strokovnjake ter izobraževanje in usposabljanje | razpoložljivost informativnega gradiva, tečajev, predavanj in usposabljanj                             |
| <b>Vključenost bolnikov</b>  |  |
| neposredno sodelovanje bolnikov pri dejavnostih centra v smeri zagotavljanja zadovoljevanja potreb bolnikov                    | vključevanje bolnikov in organizacij bolnikov v ustanavljanje in vodenje centra                        |
| olajšanje prehoda iz otroške oskrbe v oskrbo odraslih  | zagotavljanje multidisciplinarnih, starosti prilagojenih podpornih storitev                            |



Slika 3: Pomembna področja pri oskrbi bolnikov z redko bolezni ledvic (9).

(predvsem vrstniške, ki delujejo lokalno in globalno) in obdobne psihološke preglede zaradi ugotavljanja potrebnih dodatnih intervencij (9).

Pri bolnikih z redko bolezni jo je za najboljši izid zdravljenja nujna dostopnost optimalne obravnave in zdravljenja. Pri tem morajo posamezne vlade, drugi plačniki zdravstvenih storitev in industrija zagotoviti dostopnost vseh razpoložljivih zdravil za bolnike širom po svetu. Pri dostopu do optimalnega zdravljenja in specializiranih centrov obravnave imajo kot zastopniki pomembno vlogo tudi društva bolnikov. V regijah, kjer so takšni centri, je potrebno poskrbeti za dobro partnersko sodelovanje med primarnim zdravstvom in v centru delujočimi specialisti (9).

## **TRANZICIJA PEDIATRIČNEGA BOLNIKA Z REDKO BOLEZNIJO LEDVIC**

Prehod bolnikov iz pediatrične v internistično zdravstveno oskrbo je zelo pomembno področje obravnave bolnikov z redko bolezni jo ledvic, saj zagotavlja optimalno in kontinuirano zdravstveno oskrbo (56). Obravnava mora biti namreč prilagojena posamezniku in vključevati natančno zastavljena program in protokol izvedbe ter multidisciplinarni pristop. Pokrivati mora zdravstvene, psihosocialne, vzgojne in poklicne vidike obravnave (57). Posebej pomembna področja v obdobju odraščanja so psihološka podpora, zdravljenje potencialnih zunajledvičnih zapletov ter genetsko in reproduktivno svetovanje. Specializirani referenčni centri so idealni tudi za pokrivanje potreb v obdobju prehoda (9). Pri redkih boleznih ledvic je obdobje prehoda še posebej pomembno, saj gre za kompleksne bolnike z zapleti na več organskih sistemih, ki zaradi redkosti bolezni zahtevajo dodatna znanja tudi za interniste nefrologe (58–60). Čas prehoda se po državah razlikuje in se lahko začne že pri 12. letu. Izpostavljamo, da mora odločitev o začetku procesa tranzicije temeljiti na dejavnikih, specifičnih za posameznega bolnika (npr. rast in zrelost), in ne na univerzalno določeni starosti. Obdobje prehoda mora zagotavljati dovolj časa, da bolnike in skrbnike pripravimo na obravnavo v odraslem timu, omogočimo zadostno časovno prekrivanje obeh timov in tveganje slabe compliance pri zdravljenju, ki je v puberteti pogost problem, znižamo na najmanjšo možno raven (9). Opredeliti moramo tudi bolnikovo pripravljenost na tranzicijo, saj je nezadostna pripravljenost povezana s slabim zdravstvenim izidom (61). Pomembno področje dela je tudi izobraževanje bolnikov o možnih oblikah nadomestnega ledvičnega zdravljenja (dializa, presaditev), ki se mora začeti zelo zgodaj. Družinski člani, ki so potencialni donorji, z genetskimi in kliničnimi preiskavami

začnejo zgodaj. Svetovanje in izobraževanje morata zajemati tudi vse specifične ukrepe zdravljenja redke bolezni. Podrobnejše smo o procesu prehoda pisali pred kratkim (62).

## **MEDNARODNO SODELOVANJE NA PODROČJU REDKIH BOLEZNI LEDVIC**

Dandanes sta bistveno bolj kot kdaj koli prej nujni mednarodno sodelovanje in vzpostavljanje registrov za redke ledvične bolezni, saj raziskovalcem omogočata proučevanje fenotipskih značilnosti/variabilnosti in fenotipsko genotipskih korelacij pri večjem številu bolnikov iz več centrov/držav. Trenutno so mednarodni registri bolnikov vzpostavljeni pri zelo majhnem številu redkih ledvičnih bolezni. Takšni registri so mednarodni register Cure Cystinosis (cistinoza, <https://cystinosis.patientcrossroads.org>), Evropski konzorcij za hiperoksalurijo OxalEurope (primarna hiperoksalurija, <http://www.oxaleurope.org>) in mednarodni register PodoNet (podocitopatije, <http://www.podonet.org/index.php?id=home>) (9).

Prav tako so vzpostavljeni medicinski informacijski viri in portali, ki se redno posodabljajo in so v pomembno pomoč raziskovalcem, izvajalcem zdravstvenih storitev ter bolnikom in njihovim družinam, npr. Nacionalni zdravstveni inštitut za raziskovanje redkih bolezni (angl. National Institute of Health Office of Rare Diseases Research, <http://rarediseases.info.nih.gov>), Orphanet ([www.orpha.net](http://www.orpha.net)), Nacionalna organizacija za redke bolezni (angl. National Organization for Rare Diseases, NORD, <http://www.rarediseases.org>) in GeneTests (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/sites/GeneTests>) (9).

Ustanovili so tudi mreže in skupine, namenjene proučevanju vzrokov, patogenetskih mehanizmov in posledic redkih ledvičnih bolezni ter tudi spodbujanju mednarodnega sodelovanja. Med njimi omenjamo Delovno skupino ERA-EDTA za dedne ledvične bolezni (angl. ERA-EDTA Working Group on Inherited Kidney Disorders, WGIKD, <http://www.era-edta.org/wgikd/>) in Evropsko mrežo za preučevanje sirot nefropatij (angl. European Network for Study of Orphan Nephropathies, EUNEFRON, <http://www.eunefron.org>) (9). V zadnjih letih v okviru 24 evropskih referenčnih mrež vedno več članov vključuje ERKNet (<https://www.erknet.org/index.php?id=home>) z mednarodnim registrom ERKReg (63). Tudi naša ustanova je postala pridruženi član.

Urad Zvezne agencije za hrano in zdravila za razvoj izdelkov za bolezni sirote (angl. Food and Drug Administration Office of Orphan Products Development) zagotavlja tudi finančne spodbude za razvoj izdelkov za redke bolezni ter spodbuja

ocenjevanje in njihov razvoj (zdravil, bioloških zdravil, pripomočkov ali prehranskih dopolnil) (<https://www.fda.gov/industry/developing-products-rare-diseases-conditions>) (64).

Prosto dostopni so tudi internetni naslovi standardizacij s področja redkih bolezni, npr. standardizirani slovar o fenotipskih odstopanjih pri posameznih boleznih (angl. Human Phenotype Ontology, HPO (<https://hpo.jax.org/app/>) ali katalog človečkih genov in genetskih motenj (angl. Online Mendelian Inheritance in Man, OMIM (<https://omim.org/>) (9).

## ZAKLJUČEK

Posamezne redke bolezni se v populaciji pojavljajo redko, kar velja tudi za veliko število ledvičnih bolezni. Ker pa je na globalni ravni bolnikov z redkimi boleznimi veliko, potrebujejo sistematični pristop k diagnosticiranju in zdravljenju, ki vključuje algoritme obravnave in ustrezne potrebne vire (kadrovskie, materialne, finančne). Osnova pridobivanja novih informacij za optimalno obravnavo bolnikov sta mednarodno sodelovanje in vzpostavljanje registrov redkih bolezni. Izzivi za prihodnost na področju redkih bolezni ledvic so integracija in uporaba pridobljenega znanja v dobro bolnikov, njihovih družin in posameznikov s tveganjem kronične ledvične bolezni ter prenos vse večjega molekularnega znanja v razvoj novih zdravil ter v razumevanje in pridobivanje novih spoznanj, tudi na področju pogostejših ledvičnih bolezni.

## LITERATURA

- National Institute of Health. FAQs about rare diseases. 2017 [cited 2019 Dec 26]. Available from: <https://rarediseases.info.nih.gov/diseases/pages/31/faqs-about-rare-diseases>.
- Global Genes. Rare diseases. RARE facts. 2019 [cited 2019 Dec 26]. Available from: <https://globalgenes.org/rare-facts/>.
- Orphadata. Access to aggregated data from Orphanet. 2019 [cited 2019 Dec 26]. Available from: <http://www.orphadata.org/cgi-bin/index.php>.
- Devuyst O, Knoers NV, Remuzzi G, Schaefer F; Board of the Working group for inherited kidney diseases of the European Renal Association and European Dialysis and Transplant Association. Rare inherited kidney diseases: challenges, opportunities, and perspectives. Lancet. 2014; 383: 1844-59.
- Ferreira CR. The burden of rare diseases. Am J Med Genet A. 2019; 179: 885-92.
- Tambuyzer E. Rare diseases, orphan drugs and their regulation: questions and misconceptions. Nat Rev Drug Discov. 2010; 9: 921-9.
- US Food and Drug Administration. Orphan Drug Act. Public Law 97-414, 1983. Washington: United States Government Publishing Office; 1983.
- Tambuyzer E, Vandendriessche B, Austin CP, Brooks PJ, Larsson K, Miller Needleman KI, et al. Therapies for rare diseases: therapeutic modalities, progress and challenges ahead. Nat Rev Drug Discov. 2019. [Epub ahead of print]
- Aymé S, Bockenhauer D, Day S, Devuyst O, Guay-Woodford LM, Ingelfinger JR, et al. Common elements in rare kidney diseases: conclusions from a Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) controversies conference. Kidney Int. 2017; 92: 796-808.
- Soliman NA. Orphan kidney diseases. Nephron Clin Pract. 2012; 120: c194-9.
- Simeoni M, Damiano S, Capolongo G, Trepiccione F, Zaccchia M, Fuiano G, Capasso G. Rare renal diseases can be used as tools to investigate common kidney disorders. Kidney Dis (Basel). 2017; 3: 43-9.
- Shayman JA. Thinking about rare kidney diseases. J Am Soc Nephrol. 2006; 17: 15-6.
- Cravedi P, Angeletti A, Remuzzi G. New biologics in the treatment of rare glomerular diseases of childhood. Curr Opin Pharmacol. 2017; 33: 27-33.
- Gibson KL, Hansrivijit P, Ferris ME. Emerging agents for the management of nephrotic syndrome: progress to date. Paediatr Drugs. 2016; 18: 25-9.
- The European Rare Kidney Disease Reference Network. Disease information. 2019 [cited 2019 Dec 26]. Available from: [https://www.ernet.org/index.php?id=disease\\_list](https://www.ernet.org/index.php?id=disease_list).
- Gimpel C, Bergmann C, Bockenhauer D, Breysem L, Cadnapaphornchai MA, Cetiner M, et al. International consensus statement on the diagnosis and management of autosomal dominant polycystic kidney disease in children and young people. Nat Rev Nephrol. 2019; 15: 713-26.
- Gimpel C, Avni FE, Bergmann C, Cetiner M, Habbig S, Haffner D, et al. Perinatal diagnosis, management, and follow-up of cystic renal diseases: a clinical practice recommendation with systematic literature reviews. JAMA Pediatr. 2018; 172: 74-86.
- Emma F, Nesterova G, Langman C, Labbé A, Cherqui S, Goodyer P, et al. Nephropathic cystinosis: an international consensus document. Nephrol Dial Transplant. 2014; 29 Suppl 4: iv87-94.
- Marra G, Taroni F, Berrettini A, Montanari E, Manzoni G, Montini G. Pediatric nephrolithiasis: a systematic approach from diagnosis to treatment. J Nephrol. 2019; 32: 199-210.
- Bockenhauer D, Bichet DG. Nephrogenic diabetes insipidus. Curr Opin Pediatr. 2017; 29: 199-205.
- Hulton SA. The primary hyperoxalurias: a practical approach to diagnosis and treatment. Int J Surg. 2016; 36: 649-54.

22. Kleta R, Bockenhauer D. Salt-losing tubulopathies in children: what's new, what's controversial? *J Am Soc Nephrol.* 2018; 29: 727–39.
23. Tullus K, Webb H, Bagga A. Management of steroid-resistant nephrotic syndrome in children and adolescents. *Lancet Child Adolesc Health.* 2018; 2: 880–90.
24. Ebrahimi-Fakhari D, Poryo M, Graf N, Zemlin M, Flotats-Bastardas M, Heine G, et al. Optimized care in patients with rare diseases: TSC at the Center for rare diseases (ZSEUKS) at Saarland University Medical Center, Germany. *Klin Padiatr.* 2017; 229: 311–5.
25. Loirat C, Fakhouri F, Ariceta G, Besbas N, Bitzan M, Bjerre A, et al. An international consensus approach to the management of atypical hemolytic uremic syndrome in children. *Pediatr Nephrol.* 2016; 31: 15–39.
26. Groopman EE, Rasouly HM, Gharavi AG. Genomic medicine for kidney disease. *Nat Rev Nephrol.* 2018; 14: 83–104.
27. Reeders ST, Breuning MH, Davies KE, Nicholls RD, Jarman AP, Higgs DR, et al. A highly polymorphic DNA marker linked to adult polycystic kidney disease on chromosome 16. *Nature.* 1985; 317: 542–4.
28. Barker DF, Hostikka SL, Zhou J, Chow LT, Oliphant AR, Gerken SC, et al. Identification of mutations in the COL4A5 collagen gene in Alport syndrome. *Science.* 1990; 248: 1224–7.
29. Karp AM, Gbadegesin RA. Genetics of childhood steroid-sensitive nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol.* 2017; 32: 1481–8.
30. Bullich G, Domingo-Gallego A, Vargas I, Ruiz P, Lorente-Grandoso L, Furlano M, et al. A kidney-disease gene panel allows a comprehensive genetic diagnosis of cystic and glomerular inherited kidney diseases. *Kidney Int.* 2018; 94: 363–71.
31. Vaisbich MH, Satiro CAF, Roz D, Nunes DAD, Messa ACHL, Lanetzki C, Ferreira JCOA. Multidisciplinary approach for patients with nephropathic cystinosis: model for care in a rare and chronic renal disease. *J Bras Nefrol.* 2019; 41: 131–41.
32. Hannemann-Weber H, Kessel M, Schultz C. Research performance of centers of expertise for rare diseases—the influence of network integration, internal resource access and operational experience. *Health Policy.* 2012; 105: 138–45.
33. American Academy of Pediatrics. Cardiovascular risk reduction in high-risk pediatric populations. *Pediatrics* 2007; 119: 618–21.
34. Rees L, Jones H. Nutritional management and growth in children with chronic kidney disease. *Pediatr Nephrol.* 2013; 28: 527–36.
35. National Kidney Foundation Kidney Disease Outcomes Quality Initiative. KDOQI clinical practice guideline for nutrition in children with CKD. *Am J Kidney Dis.* 2008; 53: S1–124.
36. Schaefer B, Wühl E. Educational paper: progression in chronic kidney disease and prevention strategies. *Eur J Pediatr.* 2012; 171: 1579–88.
37. Kidney Disease: Improving Global Outcomes CKD Work Group. KDIGO 2012 clinical practice guideline for the evaluation and management of chronic kidney disease. *Kidney Int Suppl.* 2013; 3: 1–150.
38. Dickson LE, Wagner MC, Sandoval RM, Molitoris BA. The proximal tubule and albuminuria: really! *J Am Soc Nephrol.* 2014; 25: 443–53.
39. Levchenko E, Blom H, Wilmer M, van den Heuvel L, Monnens L. ACE inhibitor enalapril diminishes albuminuria in patients with cystinosis. *Clin Nephrol.* 2003; 60: 386–9.
40. Fulchiero R, Seo-Mayer P. Bartter syndrome and Gitelman syndrome. *Pediatr Clin North Am.* 2019; 66: 121–34.
41. Chaturvedi S, Jones C. Protein restriction for children with chronic renal failure. *Cochrane Database Syst Rev.* 2007; 4: CD006863.
42. Schneider JA, Clark KF, Greene AA, Reisch JS, Markello TC, Gahl WA, et al. Recent advances in the treatment of cystinosis. *J Inherit Metab Dis.* 1995; 18: 387–97.
43. Dohil R, Fidler M, Gangoiti JA, Kaskel F, Schneider JA, Barshop BA. Twice-daily cysteamine bitartrate therapy for children with cystinosis. *J Pediatr.* 2010; 156: 71–5.
44. Elmonem MA, Veys KR, Soliman NA, van Dyck M, van den Heuvel LP, Levchenko E. Cystinosis: a review. *Orphanet J Rare Dis.* 2016; 11: 47.
45. Cohen C, Charbit M, Chadefaux-Vekemans B, Giral M, Garrigue V, Kessler M, et al. Excellent long-term outcome of renal transplantation in cystinosis patients. *Orphanet J Rare Dis.* 2015; 10: 90.
46. Spada M, Baron R, Elliott PM, Falissard B, Hilz MJ, Monserrat L, et al. The effect of enzyme replacement therapy on clinical outcomes in paediatric patients with Fabry disease – a systematic literature review by a European panel of experts. *Mol Genet Metab.* 2019; 126: 212–23.
47. Brakemeier S, Bachmann F, Budde K. Treatment of renal angiomyolipoma in tuberous sclerosis complex (TSC) patients. *Pediatr Nephrol.* 2017; 32: 1137–44.
48. Greenbaum LA, Fila M, Ardissino G, Al-Akash SI, Evans J, Henning P, et al. Eculizumab is a safe and effective treatment in pediatric patients with atypical hemolytic uremic syndrome. *Kidney Int.* 2016; 89: 701–11.
49. Ruggenenti P, Remuzzi A, Ondei P, Fasolini G, Antiga L, Ene-lordache B, et al. Safety and efficacy of long-acting somatostatin treatment in autosomal-dominant polycystic kidney disease. *Kidney Int.* 2005; 68: 206–16.
50. Janssens P, Weydert C, De Rechter S, Wissing KM, Liebau MC, Mekahli D. Expanding the role of vasopressin antagonism in polycystic kidney diseases: from adults to children? *Pediatr Nephrol.* 2018; 33: 395–408.
51. Rosenberg AZ, Kopp JB. Focal segmental glomerulosclerosis. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2017; 12: 502–17.
52. Sprangers B, Meijers B, Appel G. FSGS: diagnosis and diagnostic work-up. *Biomed Res Int.* 2016; 2016: 4632768.
53. Malaga-Dieguez L, Bouhassira D, Gipson D, Trachtman H. Novel therapies for FSGS: preclinical and clinical studies. *Adv Chronic Kidney Dis.* 2015; 22: e1–6.
54. European Union Committee of Experts on Rare Diseases. EUCERD recommendations on quality criteria for Centres of expertise for rare diseases in member states. 2011 [cited 2019 Dec 26]. Available from: <http://www.eucerd.eu/upload/file/EUCERDRecommendationCE.pdf>.
55. Center za zdravljenje Fabryjeve bolezni. 2016 [cited 2019 Dec 26]. Available from: <https://www.redkebolezni.si/ustanova/bolnisnice/spolosna-bolnišnica-slovenj-gradec/center-za-zdravljenje-fabryjeve-bolezni/>.
56. White PH, Ardoen S. Transitioning wisely: improving the connection from pediatric to adult health care. *Arthritis Rheumatol.* 2016; 68: 789–94.
57. Farre A, McDonagh JE. Helping health services to meet the needs of young people with chronic conditions: towards a developmental model for transition. *Healthcare (Basel).* 2017; 5(4).
58. Watson AR, Harden PN, Ferris ME, Kerr PG, Mahan JD, Ramzy MF; International Society of Nephrology; International Pediatric Nephrology Association. Transition from pediatric to adult renal services: a consensus statement by the International Society of Nephrology (ISN) and the International Pediatric Nephrology Association (IPNA). *Kidney Int.* 2011; 80: 704–7.
59. Raina R, Wang J, Krishnappa V, Ferris M. Pediatric renal transplantation: focus on current transition care and proposal of the „RISE to transition“ protocol. *Ann Transplant.* 2018; 23: 45–60.
60. Kubota W, Honda M, Okada H, Hattori M, Iwano M, Akioka Y, et al. A consensus statement on health-care transition of patients with childhood-onset chronic kidney diseases: providing adequate medical care in adolescence and young adulthood. *Clin Exp Nephrol.* 2018; 22: 743–51.
61. Vasylyeva TL, Singh R, Sheehan C, Chennasamudram SP, Hernandez AP. Self-reported adherence to medications in a pediatric renal clinic: psychological aspects. *PLoS One.* 2013; 8: e69060.
62. Marčun Varda N. Transition of the chronic paediatric nephrological patient – a paediatric nephrologist's view. In: Dolinšek J, Marčun Varda N, eds. Ni vse epilepsija, kar se trese. Tranzicijska medicina. Odključnost pri otrocih in mladostnikih: zbornik predavanj. Maribor: Univerzitetni klinični center; 2019. p. 85–92.

63. The European Rare Kidney Disease Reference Network. Registries. 2019 [cited 2019 Dec 26]. Available from: [https://www.erknet.org/index.php?id=reg\\_about](https://www.erknet.org/index.php?id=reg_about).
64. US Food and Drug Administration. Developing products for rare diseases & conditions. 2018 [cited 2019 Dec 26]. Available from: <https://www.fda.gov/industry/developing-products-rare-diseases-conditions>.

Avtor za dopisovanje:

Izr. prof. dr. Nataša Marčun Varda, dr. med., svetnica  
Klinika za pediatrijo, Univerzitetni klinični center Maribor  
Enota za pediatrično nefrologijo in arterijsko hipertenzijo  
Ljubljanska ulica 5, 2000 Maribor  
e-mail: natasa.marcunvarda@ukc-mb.si

# DEDNE GLOMERULOPATIJE

## HEREDITARY GLOMERULOPATHIES

*Mirjam Močnik, Nataša Marčun Varda*

Enota za pediatrično nefrologijo in arterijsko hipertenzijo, Klinika za pediatrijo, Univerzitetni klinični center Maribor

### IZVLEČEK

Dedne glomerulopatije so redke bolezni v nefrologiji. Nabor vzročnih mutacij je relativno obsežen in pričakujemo lahko, da se bo z nadaljnjjim razvojem še bistveno razširil. Glomerulni filtracijski sistem obsega glomerulne endotelne celice, glomerulno bazalno membrano in podocite. Glomerulopatije so v večini posledica nepravilnega razvoja oziroma delovanja glomerulne bazalne membrane in podocitov. Posebna skupina so bolezni kopičenja, pri katerih se v ledvicih nabirajo nerazgrajeni presnovki in motijo ledvično delovanje. Motnja glomerulnega filtracijskega sistema vodi v proteinurijo, ki neredko napreduje v končno ledvično odpoved. Tovrstne bolezni so številne in zapletene, zato sta zahtevna tudi njihova obravnava in zdravljenje.

**Ključne besede:** glomerulopatije, dednost, otrok.

### ABSTRACT

Inherited glomerulopathies are rare diseases in nephrology. The range of mutations causing the diseases is relatively broad and can be expected to expand with further development. The glomerular filtration system is composed of glomerular endothelial cells, the glomerular basement membrane and podocytes. Glomerulopathies are mainly the result of abnormal development or function of the glomerular basement membrane and podocytes. In addition, there is a special group of diseases in which metabolites accumulate in the kidneys and interfere with their function. Disruption of the glomerular filtration system leads to proteinuria, which often progresses to end-stage renal failure. Diseases in this field are numerous and complex, which is also true for their management and treatment.

**Key words:** glomerulopathies, genetics, child.

### UVOD

Dedne glomerulopatije obsegajo širok spekter redkih ledvičnih bolezni. So posledica genskih napak in med drugim prizadenejo glomerul. Glede na funkcionalno prizadetost jih razdelimo na motnje glomerulne bazalne membrane, motnje podocitov in bolezni kopičenja (1).

Razdelitev znotraj posameznih skupin predstavljamo v Tabeli 1.

V prispevku na kratko predstavljamo pomembne predstavnike vseh treh skupin dednih glomerulopatij ter pristop k obravnavi in zdravljenju.

Tabela 1: Razdelitev dednih glomerulopatij.

| Motnje glomerulne bazalne membrane   | Motnje podocitov   | Bolezni kopičenja                                 |
|--|--|---|
| družinske hematurije:<br>• Alportov sindrom<br>• bolezen tanke glomerulne bazalne membrane | motnje režnih stikov podocitnih podaljškov:<br>• kongenitalni nefrotični sindrom, finski tip<br>• avtosomno recessivni, na steroide neodzivni nefrotični sindrom             | Fabryjeva bolezen                                 |
| Piersonov sindrom  | motnje citoskeleta:<br>• avtosomno dominantna fokalna segmentna glomeruloskleroza<br>• Epsteinov sindrom in Fechtnerjev sindrom  | pomanjkanje lecitin-cholesterolne aciltransferaze |
|  | motnje genske regulacije:<br>• Denys-Drashov sindrom<br>• difuzna mezangijska skleroza<br>• Frasierjev sindrom<br>• sindrom nohtov in pogačice (angl. nail-patella syndrome) | sialidoza   |

## ZGRADBA GLOMERULNEGA FILTRACIJSKEGA SISTEMA

Z izjemo bolezni kopičenja so dedne glomerulopatije posledica okvare genov gradnikov glomerulnega filtracijskega sistema. Raziskave so v zadnjih letih prinesle nekaj ključnih informacij glede njegove molekularne sestave, ki je bistvena za razumevanje patofiziologije dednih glomerulopatij. V grobem glomerulni filtracijski sistem sestavljajo glomerulne endotelne celice, glomerulna bazalna membrana in podociti (2). Za normalno filtracijsko delovanje morajo biti ustrezne vse tri komponente. Endotelne celice vsebujejo fenestre, odprtine velikosti 70–100 nm, ki so skupaj z elektronegativno nabitimi molekulami na površini endotelnih celic primarni filtracijski mehanizem za plazemske makromolekule. Glomerulna bazalna membrana je strukturni temelj, na katerega se na vsaki strani pripenjajo endotelne celice in podociti. Osnovne komponente glomerulne bazalne membrane so kolagen tipa IV, laminin, proteoglikani in nidogen. Podociti so specializirane epitelne celice z velikimi citoplazemski projekcijami oziroma podaljški, ki so trdno pritrjeni na spodaj ležečo glomerulno bazalno membrano. Njihova postavitev je natančno določena tako, da obdajajo kapilarno steno v obliki glavnika. Podaljški so med seboj povezani s posebnimi režnimi celičnimi stiki (*angl. slit diaphragm*) z zgradbo, ki spominja na zadrgo. Vsebujejo pore, skozi katere beljakovine ne morejo prehajati, in so tako odgovorni za ultrafiltriranje seča. V citoplazmi podaljškov se nahajajo tudi posebne molekule citoskeleta, ki prenašajo signale iz zunajceličnega okolja ter sodelujejo pri dinamičnem uravnavanju oblike podaljška. Navedene strukture imajo na molekularni ravni zapleteno sestavo. K celotnem delovanju filtracijskega sistema prispevajo različne molekule. Njihovo okvaro prikazujemo v nadaljevanju ob predstavitvi posameznih dednih glomerulopatij (2).

## MOTNJE GLOMERULNE BAZALNE MEMBRANE

Kar 30–50 % otrok z vztrajajočo hematurijo ima dedno motnjo glomerulne bazalne membrane (1).

### Družinske hematurije

#### Alportov sindrom

Alportov sindrom nastane zaradi različnih mutacij genov za verige kolagena tipa IV (3,4). Sestavlja ga šest verig a, ki se med seboj povezujejo v beljakovinske verige. Zapisane so v šestih genih COL4A1–6, ki se nahajajo na različnih kromosomih in se različno dedujejo. Gen COL4A5 se nahaja na kromosому X, njegove mutacije pa povzročajo najpogosteje X-vezano obliko Alportovega sindroma.

Mutacije v genih COL4A3 in COL4A4 so številne in različne ter se lahko prenašajo avtosomno dominantno ali avtosomno recessivno. Mutacija v katerem koli navedenem genu vodi v pomanjkljivo delovanje kolagenske mreže in s tem tudi basalne membrane. Gena COL4A1–2 se nahajata na kromosomu 13 in sta brez znanih patoloških mutacij, ki bi povzročale Alportov sindrom. Prav tako ni opisanih patoloških mutacij za gen COL4A6, ki se nahaja na kromosomu X (5,6).

Prizadetost ledvic se kaže z mikroskopsko hematurijo ali makrohematurijo in lahko vodi v kronično ledvično bolezen, ki napreduje v ledvično odpoved. Redko je lahko bolezen tudi brezsimptomna (7). Mutacije genov za kolagen tipa IV privedejo do pomanjkljive subepitelne kolagenske mreže, ki na začetku bolezni še deluje ustrezzo. Sčasoma nastopi proteinurija, ki je povezana s klasičnim napredajočim nepravilnim debeljenjem in tanjšanjem ter cepitvijo glomerulne bazalne membrane, in vodi v kronično ledvično odpoved (8). V zgodnjih fazah bolezni z biopsijo ledvic ugotavljamo hipertrofijo podocitov in zmanjšano podajnost kapilarne stene, nato pa se pojavijo žariščne in segmentne zadebelitve glomerulne bazalne membrane. Sledi razvoj difuzne glomerulne skleroze s tipično sliko področij debelitve, tanjšanja in razcepa glomerulne bazalne membrane (9). Bazalna membrana, ki vključuje okvarjeno molekulo kolagena tipa IV, se nahaja tudi v ušesu in očesu ter povzroča različno stopnjo prizadetosti sluha in vida (3).

Zdravljenje Alportovega sindroma je podporno in usmerjeno v ohranitev ledvičnega delovanja. Ob znakih ledvične poškodbe oziroma povečanem tveganju ledvične odpovedi se v prvi vrsti poslužujemo zaviralcev sistema renin-angiotenzin-aldosteron. Ob ledvični odpovedi je potrebno nadomestno ledvično zdravljenje. Bolnikom s prizadetostjo sluha ali vida pomagamo s slušnimi in vidnimi pripomočki (10).

### Bolezen tanke glomerulne bazalne membrane

Za bolezen tanke bazalne membrane sta značilna izolirana hematurija in difuzno stanjšanje glomerulne bazalne membrane. Imenujemo jo tudi benigna družinska hematurija, ker ne napreduje v kronično ledvično bolezen in je pogosto prisotna pri več družinskih članih (11). Klinično se najpogosteje kaže z vztrajajočo mikroskopsko hematurijo brez drugih simptomov in jo običajno odkrijemo povsem naključno. Ob tem otroci nimajo proteinurije, ki se skupaj z blagim ledvičnim popuščanjem lahko pojavi v odraslosti. Napoved izida bolezni je dobra (12).

Diagnozo postavimo na podlagi kliničnih značilnosti in strukturnega videza ledvice (13). Patološka diagnoza je včasih težavna, saj je normalna debelina glomerulne

bazalne membrane opredeljena s širokim razponom vrednosti. Njena debelina se spreminja s starostjo, spolom, metodami priprave tkiva in načinom merjenja. Tudi standardiziranega diagnostičnega merila o obsegu stanjšanja membrane za postavitev diagnoze ni. Stanjšanje glomerulne bazalne membrane je lahko prisotno tudi pri drugih glomerulopatijah ali je sekundarna posledica poškodbe glomerulne bazalne membrane, kar še dodatno oteži diagnosticiranje (11). Pod svetlobnim mikroskopom lahko vidimo samo nespecifične spremembe – blago mezangijsko celično proliferacijo in razširitev matriksa, občasno s fokalno glomerulno sklerozo in tubulno fibrozo. Z elektronskim mikroskopom lahko prikažemo tipično enakomerno stanjšano glomerulno bazalno membrano brez drugih vidnih bolezenskih sprememb, kar včasih težko razlikujemo od začetnega videza ledvice bolnika z Alportovim sindromom. Pri diferenciaciji si pomagamo z imunohistološkim barvanjem kolagenskih verig (14).

Z genetskega vidika še nimamo veliko informacij glede specifičnih mutacij in patofiziologije bolezni tanke basalne membrane. Dosedanje raziskave nakazujejo vlogo mutacij v genih *COL4A3* in *COL4A4*, ki so vključene v patogenezo Alportovega sindroma. Postavlja se vprašanje, ali gre pri bolezni tanke basalne membrane v bistvu za prenašalce okvarjenega gena za autosomno recesivno obliko Alportovega sindroma. V raziskavah namreč ugotavljajo, da so v 40 % družin z boleznijo tanke basalne membrane s hematurijo v omenjenih genih prisotne identične mutacije kot pri Alportovem sindromu. Preostalih primerov v raziskavah niso uspeli razložiti, zato naj bi bile za bolezen tanke glomerulne bazalne membrane pomembne tudi druge, trenutno nepoznane mutacije. Bolnike spremljamo, posebno zdravljenje pa navadno ni potrebno (13).

### **Piersonov sindrom**

Piersonov sindrom je autosomno recesivna bolezen z razvojem kongenitalnega nefrotičnega sindroma (1). Čeprav gre za redko bolezen, predstavlja približno 2,5 % primerov nefrotičnega sindroma s pojavom v prvem letu življenja. Tipično se manifestira v prvih treh mesecih po rojstvu z masivno proteinurijo in edemi. Ledvične manifestacije spremljajo hipotonija, mišična oslabelost in očesne nepravilnosti. Napoved izida bolezni je odvisna od stopnje manifestacije – otroci s hujšim potekom umrejo v prvem letu življenja, pri blažjem poteku pa bolezen v desetih letih privede do ledvične odpovedi. Klinična slika je odvisna tudi od vrste mutacije; poznamo milejše oblike Piersonovega sindroma z blažjo ledvično prizadetostjo (15,16).

Vzrok sindroma je mutacija v genu *LAMB2*, ki kodira verigo laminin B2. Slednja je pomemben sestavni del glomerulne in očesne basalne membrane, mrežnice in

živčno-mišičnih stikov. Glede na patofiziološke posledice menimo, da pomanjkanje laminina vodi v razvoj povečanih por glomerulne basalne membrane (15).

Ledvična biopsija prikaže povečano količino mezangijskega matriksa brez proliferacije in splošno povečano sklerozo glomerulov. Podociti so fetalne oblike. Imunohistokemijsko lahko dokažemo odsotnost lamininskih verig (15).

Specifičnega zdravljenja ne poznamo, obravnava bolnika pa je podpora s ciljem ohranjanja ledvičnega delovanja. Kot zanimivost naj navedemo, da so v raziskavah miškam s Piersonovim sindromom vbrizgali funkcionalni laminin, ki se je uspešno vgradil v glomerulno basalno membrano (16). Pojava nefrotičnega sindroma sicer niso preprečili, a se je pojavil kasneje, s čimer so dokazali, da je možna manipulacija sestave glomerulne basalne membrane tudi po rojstvu, kar bi lahko koristno uporabili tudi pri zdravljenju Alportovega sindroma in bolezni tanke glomerulne basalne membrane (16).

## **MOTNJE PODOCITOVA**

### ***Motnje režnih stikov podocitnih podaljškov***

#### **Kongenitalni nefrotični sindrom, finski tip**

Kongenitalni nefrotični sindrom je najpogosteji vzrok masivne proteinurije v prvem mesecu življenja. Proteinurija se začne že intrauterino ter se kaže s povišano vrednostjo α-fetoproteina v amnijski tekočini in s povečano posteljico. Nezdravljen kongenitalni nefrotični sindrom vodi v zgodnjo smrt zaradi podhranjenosti, okužb in tromboze (1,17). S primernim zdravljenjem, ki je zelo kompleksno, lahko prizadeti otroci preživijo najzgodnejše otroštvo, nato pa jih zdravimo s presaditvijo ledvic, ki je v teh primerih zelo uspešna (18). Vzrok sindroma je mutacija gena *NPHS1* za beljakovino, imenovano nefrin, ki je sestavni del režnega stika med podociti. Fiziološko so sicer na podocitne podaljške pritrjeni številni nefrini, ki delujejo tako, da tvorijo pore. Genetska analiza gena je komercialno dostopna, zato ledvična biopsija za postavitev diagnoze ni potrebna (1).

#### **Avtosomno recesivni (ali družinski), na steroide odporni nefrotični sindrom**

Kasneje so odkrili tudi gen *NPHS2*, ki kodira podocitno beljakovino, imenovano podocin. Podocin je medcelična povezovalna beljakovina, ki sodeluje z nefrinom. Mutacije podocina se dedujejo autosomno recesivno in vodijo v podobno klinično sliko nefrotičnega sindroma kot pri finskem tipu, a kasneje v otroštvu, med 3. in 6. letom starosti. Sindrom vodi v fokalno segmentno glomerulosklerozo in končno ledvično odpoved, ki se v povprečju pojavit med 8. in 10. letom starosti. Za bolezen je značilno, da zdravljenje

s steroidi ni uspešno. Prav tako kot pri finskem tipu je napoved izida bolezni po uspešni presaditvi ledvice dobra (1,19). Mutacije genov *NPHS1* in *NPHS2* predstavljajo 75 % primerov kongenitalnega nefrotičnega sindroma, možne pa so tudi mutacije v drugih genih, kot so *TRPC6*, *PLCE1*, *WT1*, *LAMB2*, *PDSS2*, *COQ2* in *ARHGDIA* (18).

### **Motnje citoskeleta**

#### **Avtosomno dominantna fokalna segmentna glomeruloskleroza**

Fokalna segmentna glomeruloskleroza (FSGS) je med pogosteji vzroki nefrotičnega sindroma. Je posledica različnih vzrokov; v zadnjih letih so odkrili veliko novih genetskih oblik. V podpoglavlju predstavljamo tiste, ki se dedujejo avtosomno dominantno in vplivajo na moteno zgradbo citoskeleta podocita (20). Zgodovinsko so FSGS obravnavali kot eno bolezen, medtem ko jo danes vidimo kot skupino klinično-patoloških sindromov, ki vodijo v podobno poškodbo glomerula. V 80 % je FSGS primarna bolezen in jo uvrščamo med podocitopatije. Njej podobna je bolezen minimalnih sprememb. Poškodba podocita vodi v »zlitje« podocitnih podaljškov, stopnja poškodbe pa odraža stopnjo proteinurije. Sprememba v obliki podocita vodi v prerazporeditev aktinskega citoskeleta in je v primeru bolezni minimalnih sprememb ob zdravljenju s kortikosteroidi reverzibilna, medtem ko je pri FSGS proces ireverzibilen in celo napreduje. Pri določenih oblikah FSGS gre namreč za motnjo citoskeleta, ki je preveč gibljiv ali preveč tog za ustrezno prilagoditev. V večini primerov mutacije vodijo v ne-nefrotično proteinurijo, ki jo odkrijemo šele v odraslosti (21). V literaturi najdemo štiri gene, ki jih povezujemo z dominantno podedovanimi FSGS zaradi motnje citoskeleta. Najpogosteje gre za motnjo v genu *INF2*, ki zapisuje beljakovino formin. Slednja je pomembna pri uravnavanju aktinskih sprememb (20). Naslednji je gen *FSGS1*, ki zapisuje aktinin, strukturni element citoskeleta. Mutacije na tem mestu so povezane s proteinurijo, ki se pojavi v mladostništvu ali v odraslosti in lahko napreduje v kronično ledvično bolezen. Gen *FSGS2* kodira kationski kanal v plazemski membrani, katerega okvara vodi v proteinurijo, ki jo tipično ugotavljamo v odraslosti (1). Mutacije v genu *FSGS3* ozziroma genu *CD2AP* vodijo v poškodbo beljakovine, ki povezuje režne stike s citoskeletom, in so jih našli pri nekaterih odraslih bolnikih s proteinurijo brez znane družinske anamneze ledvične bolezni (22). Zdravljenje genetskih oblik FSGS je zaenkrat podporno (1).

### **Epsteinov sindrom in Fechtnerjev sindrom**

Epsteinov sindrom in Fechtnerjev sindrom sta avtosomno dominantni motnji, klinično podobni Alportovemu sindromu, saj se prav tako razvijeta hematurija z

možnim napredovanjem v kronično ledvično odpoved in senzornevralna izguba sluha, dodatno pa opažamo tudi zmanjšano število trombocitov, ki so nenormalno povečani. Oba sindroma sta posledica mutacij v genu *MYH9*, ki kodira miozinsko verigo v podocitu. Pri bolnikih s Fechtnerjevim sindromom poleg tega ugotavljamo tudi katarakto in vključke v citoplazmi granulocitov. Slednje najdemo tudi pri Sebastianovem sindromu ter May-Hegglinovi anomaliji, ki sta posledica mutacij v istem genu; pri obeh navedenih sindromih ni ledvičnih, očesnih ali slušnih nepravilnosti. Ledvične manifestacije pri Epsteinovem sindromu in Fechtnerjevem sindromu so posledica napredujoče glomerulne nefropatije. Pri bolnikih sta prisotni hematurija in proteinurija, ki vodita v kronično ledvično bolezen. Končna ledvična odpoved nastopi po 40. ali 50. letu starosti, opisujejo pa tudi primere v otroštvu. Ledvična biopsija je zaradi trombocitopenije načeloma kontraindicirana. Redki opisani histološki vzorci kažejo variabilno histološko sliko z mezangijsko proliferacijo, elektronsko mikroskopiranje pa kaže na fokalno ali difuzno poškodbo podocitnih podaljškov s spremembami glomerulne bazalne membrane in s sliko, podobno Alportovemu sindromu; zaradi navedenih podobnosti sindroma ju pogosto imenujemo Alportovemu podoben sindrom (angl. »Alport-like« syndrome) (23,24).

## **MOTNJE URAVNAVANJA GENOV**

### **Denys-Drashov sindrom**

Denys-Drashov sindrom (DDS) je redek in kompleksen sindrom, ki vključuje zgodnji nastop nefrotičnega sindroma, difuzno mezangijsko sklerozo, disgenezo gonad, povečano tveganje Wilmsovega tumorja in pri moških psevdohermafrodizem. Genitalne nepravilnosti vključujejo hipospadijo, kriptorhizem, povečan klitoris, združene labije in nepravilnosti notranjih spolnih organov (atrofija vagine in maternice, motnje razvoja jajčnikov ali testisov). Nepravilnosti spolovil lahko vodijo tudi v razvoj gonadoblastoma. Bolniki z ledvičnimi in genitalnimi nepravilnostmi, a brez Wilmsovega tumorja ter bolniki z difuzno mezangijsko sklerozo in Wilmsovim tumorjem, a brez genitalnih sprememb so bolniki z atipičnim DDS. Nefropatija se tipično začne s proteinurijo ter pogosto tudi s hkrati prisotnima hematurijo in povišanim krvnim tlakom, nato pa napreduje v končno ledvično odpoved, nerедko že pred tretjim letom starosti (1,25).

DDS je posledica mutacij v genu *WT1* (Wilmsov tumor 1), ki zapisuje transkripcijski dejavnik, vpletet v razvoj fetalnih ledvic in spolovil (26). Gen se izraža v podocitih tudi pri odraslih. Odgovoren je za diferenciacijo ledvičnega mezenhima v glomerulni epitel, vzdržuje epitelni fenotip podocita in je torej potreben za njegovo normalno delovanje

(1). Mutacija večinoma nastane sporadično, v literaturi pa opisujejo tudi avtosomno dominantno podedovane oblike sindroma, ki jih otroci podedujejo od fenotipsko normalnih staršev. Genotipsko-fenotipske povezave še niso dokončno pojasnili (25). Zdravljenje je podporno (25).

### Difuzna mezangijska skleroza

Difuzna mezangijska skleroza (DMS) je fenotip različnih sindromov, kot so DDS, Piersonov sindrom, Frasierjev sindrom, sindrom WAGR (Wilmsov tumor, aniridija, genitourinarne anomalije, mentalna retardacija) in Galloway-Mowatov sindrom (redko avtosomno recesivno stanje z nefrotičnim sindromom, mikrocefalijo in nevrološko prizadetostjo) (27,28). DMS je eden redkih vzrokov nefrotičnega sindroma z značilno napredujočo sklerozo mezangijskega matriksa z minimalno mezangijsko celično proliferacijo in s hipertrofijo podocitov zgodaj v poteku bolezni, zadebeljeno glomerulno bazalno membrano ter zmanjšano prepustnostjo skozi kapilarno svetlino. V kasnejših fazah se v podocitih pojavi vakuole (27).

### Frasierjev sindrom

Frasierjev sindrom je prav tako povezan z mutacijami gena *WT1* z značilnima moškim psevdohermafrodizmom (karotip XY, ženski fenotip) in ledvično odpovedjo. Bolniki imajo ženska zunanja spolovila normalnega videza in kariotip XY, ki ga pogosto odkrijemo šele ob obravnavi zaradi primarne amenoreje. Bolnice s kariotipom XX se fenotipsko ne razlikujejo. Proteinurija se pojavi v otroštvu, se hitro stopnjuje v nefrotični sindrom in v mladostništvu napreduje v končno ledvično odpoved. Nefrotični sindrom se ne odziva na zdravljenje s steroidi. V literaturi so opisi bolnikov z delnim odgovorom na ciklosporin. Histološko lahko vidimo FSGS, pogosto se pojavi tudi gonadoblastom. Tveganje Wilmsovega tumorja je nizko (1,29,30).

### Sindrom nohtov in pogačice (angl. »nail-patella« syndrome)

Sindrom nohtov in pogačice je avtosomno dominantna motnja, za katero so značilni hipoplazija ali aplazija pogačice, distrofični nohti ter displazija komolcev in medenice. V približno polovici primerov se pojavi ledvična bolezen s hematurijo, proteinurijo in povišanim krvnim tlakom. Ledvična prizadetost je zelo variabilna tudi znotraj iste družine, kar nakazuje, da so za razvoj ledvične bolezni pomembni genetski, epigenetski ali okoljski dejavniki. Za bolezen je odgovorna mutacija v genu *LMX1B*, ki zapisuje transkripcijski faktor (beljakovina LMX1B), vpleten v uravnavanje normalnega razvoja udov in glomerulne bazalne membrane v ledvicah. Z elektronskim mikroskopiranjem lahko prikažemo edinstveno bolezensko sliko ter vidno žariščno ali difuzno nepravilno debeljenje glomerulne bazalne membrane s snopi kolagena tipa III. Omenjene ledvične spremembe so odkrili v nekaterih

primerih izolirane nefropatije brez prizadetosti kosti in nohtov, pri katerih so prav tako dokazali mutacije v istem genu. Z vidika napovedi izida bolezni je odločilna ledvična prizadetost. Pri večini prizadetih bolnikov vidimo le hitrejše fiziološko odmiranje glomerulov, medtem ko so manifestacije zaradi ledvične prizadetosti redke. Pri 10 % bolnikov sindrom napreduje v nefrotični sindrom ter končno ledvično odpoved (31,32).

### BOLEZNI KOPIČENJA

Glomerulna disfunkcija se lahko pojavi pri številnih boleznih kopičenja, pri katerih se različne molekule zaradi genskih nepravilnosti ne razgradijo in se nabirajo v tkivih, med drugim v glomerulnih celicah, mezangiju in glomerulni bazalni membrani. V nadaljevanju opisujemo tri najpogostejše, pri katerih kopičenje snovi dokazano povzroča glomerulopatijo. Možno je, da ledvične nepravilnosti povzročajo tudi druge bolezni kopičenja, a dokazov ni dovolj in jih zato tudi ne izpostavljamo (1).

### Fabryjeva bolezen

Za Fabryjevo bolezen je značilno pomanjkanje lizosomalnega encima, ki vodi v kopičenje glikosfingolipidov v različnih tkivih, med drugim v ledvicah. Najbolj so prizadeti podociti. Prva ledvična manifestacija je defekt v koncentriranju seča, nato se pojavi proteinurija, občasno hematurija, najpogosteje v zgodnji odraslosti. Med 30. in 60. letom nastopi končna ledvična odpoved. Možno je zdravljenje bolezni z rekombinantnim encimom, zato sta zgodnje diagnosticiranje in pravočasni začetek zdravljenja temeljnega pomena, saj je dokazano, da kasnejši pričetek zdravljenja ne prepreči vselej razvoja končne ledvične odpovedi. Čeprav gre za X-vezano bolezen, se razvije pri obeh spolih (1,33).

### Pomanjkanje lecitin-sterolne aciltransferaze

Pomanjkanje encima onemogoča transport holesterola nazaj v jetra, kar vodi v kopičenje prostega holesterola v ledvičnih celicah. Ledvična prizadetost se kaže s proteinurijo, ki pogosto napreduje v končno ledvično odpoved. Rekombinantni encim trenutno še razvijajo (1,34).

### Sialidoza

Sialidoza je posledica pomanjkanja encima sialidaze, ki povzroča kopičenje sialične kislinske v različnih tkivih. Deduje se avtosomno recesivno. Obstajata dva tipa bolezni. Sialidoza tipa II je povezana z ledvično prizadetostjo, ki se kaže s proteinurijo, ter jo včasih imenujemo tudi nefrosialidoza. Zdravljenje je podporno. Prizadeti so številni organi, zlasti oči, možgani, jetra in kosti (1,35).

## ZAKLJUČEK

Dedne glomerulopatije so sicer redke bolezni, a vključujejo številne mutacije na različnih molekulah glomerulnega filtracijskega sistema, ki zato izgubi svojo funkcijo. Razvije se proteinurija, ki je pogosto v nefrotičnem območju in neredko vodi v končno ledvično odpoved. Pri bolnikih z glomerulopatijo vedno pomislimo tudi na te, sicer redke vzroke. Glede na hitrost pridobivanja informacij s področja genomike lahko pričakujemo, da se bo skupina bolezni še razširila, medtem ko bo diagnosticiranje ob uporabi genetsko-molekularnih tehnik morda bolj enostavno. Obravnava bolnikov je kompleksna ter temelji na podpornem in nadomestnem ledvičnem zdravljenju, za posamezne bolezni pa je že na voljo tudi gensko zdravljenje.

## LITERATURA

- Kashtan CE. Hereditary glomerulopathies. In: Rudolph's pediatrics, 22nd ed. New York: The McGraw-Hill Companies, Inc.; 2011. p. 1729–32.
- Patrakka J, Tryggvason K. Molecular make-up of the glomerular filtration barrier. *Biochem Biophys Res Commun*. 2010; 396: 164–9.
- Miner JH, Baigent C, Flinter F, Gross O, Judge P, Kashtan CE, et al. The 2014 International Workshop on Alport syndrome. *Kidney Int*. 2014; 86: 679–84.
- Kashtan CE. Alport syndrome: facts and opinions. *F1000Res*. 2017; 6: 50.
- Cosgrove D, Liu S. Collagen IV diseases: a focus on the glomerular basement membrane in Alport syndrome. *Matrix Biol*. 2017; 57–58: 45–54.
- Morinière V, Dahan K, Hilbert P, Lison M, Lebbah S, Topa A, et al. Improving mutation screening in familial hematuric nephropathies through next generation sequencing. *J Am Soc Nephrol*. 2014; 25: 2740–51.
- Bekheirnia MR, Reed B, Gregory MC, McFann K, Shamshirsaz AA, Masoumi A, et al. Genotype-phenotype correlation in X-linked Alport syndrome. *J Am Soc Nephrol*. 2010; 21: 876–83.
- Cosgrove D. Glomerular pathology in Alport syndrome: a molecular perspective. *Pediatr Nephrol*. 2012; 27: 885–90.
- Heidet L, Gubler MC. The renal lesions of Alport syndrome. *J Am Soc Nephrol*. 2009; 20: 1210–5.
- Kashtan CE, Ding J, Gregory M, Gross O, Heidet L, Knebelmann B, et al. Clinical practice recommendations for the treatment of Alport syndrome: a statement of the Alport Syndrome Research Collaborative. *Pediatr Nephrol*. 2013; 28: 5–11.
- Foster K, Markowitz GS, D'Agati VD. Pathology of thin basement membrane nephropathy. *Semin Nephrol*. 2005; 25: 149–58.
- Gregory MC. The clinical features of thin basement membrane nephropathy. *Semin Nephrol*. 2005; 25: 140–5.
- Rana K, Wang YY, Buzzo M, Tonna S, Zhang KW, Lin T, et al. The genetics of thin basement membrane nephropathy. *Semin Nephrol*. 2005; 25: 163–70.
- Tryggvason K, Patrakka J. Thin basement membrane nephropathy. *J Am Soc Nephrol*. 2006; 17: 813–22.
- Lusco MA, Najafian B, Alpers CE, Fogo AB. AJKD atlas of renal pathology: Pierson syndrome. *Am J Kidney Dis*. 2018; 71: e3–4.
- Funk SD, Lin MH, Miner JH. Alport syndrome and Pierson syndrome: diseases of the glomerular basement membrane. *Matrix Biol*. 2018; 71–72: 250–61.
- Lenkkeri U, Männikkö M, McCready P, Lamerdin J, Gribouval O, Niaudet PM, et al. Structure of the gene for congenital nephrotic syndrome of the Finnish type (NPHS1) and characterization of mutations. *Am J Hum Genet*. 1999; 64: 51–61.
- Holmberg C, Jalanko H. Congenital nephrotic syndrome and recurrence of proteinuria after renal transplantation. *Pediatr Nephrol*. 2014; 29: 2309.
- Boute N, Gribouval O, Roselli S, Benessy F, Lee H, Fuchshuber A, et al. NPHS1, encoding the glomerular protein podocin, is mutated in autosomal recessive steroid-resistant nephrotic syndrome. *Nat Genet*. 2000; 24: 349–54.
- Rood IM, Deegens JK, Wetzels JF. Genetic causes of focal segmental glomerulosclerosis: implications for clinical practice. *Nephrol Dial Transplant*. 2012; 27: 882–90.
- D'Agati VD, Kaskel FJ, Falk RJ. Focal segmental glomerulosclerosis. *N Engl J Med*. 2011; 365: 2398–411.
- Fogo AB. Causes and pathogenesis of focal segmental glomerulosclerosis. *Nat Rev Nephrol*. 2015; 11: 76–87.
- Arrondel C, Vodovar N, Knebelmann B, Grünfeld JP, Gubler MC, Antignac C, et al. Expression of the nonmuscle myosin heavy chain IIA in the human kidney and screening for MYH9 mutations in Epstein and Fechtner syndromes. *J Am Soc Nephrol*. 2002; 13: 65–74.
- Sekine T, Konno M, Sasaki S, Moritani S, Miura T, Wong WS, et al. Patients with Epstein-Fechtner syndromes owing to MYH9 R702 mutations develop progressive proteinuric renal disease. *Kidney Int*. 2010; 78: 207–14.
- Zhu C, Zhao F, Zhang W, Wu H, Chen Y, Ding G, et al. A familial WT1 mutation associated with incomplete Denys-Drash syndrome. *Eur J Pediatr*. 2013; 172: 1357–62.
- Guaragna MS, Soardi FC, Assumpção JG, Zambaldi Lde J, Cardinalli IA, Yunes JA, et al. The novel WT1 gene mutation p.H377N associated with Denys-Drash syndrome. *J Pediatr Hematol Oncol*. 2010; 32: 486–8.
- Vankalakunti M, Jha PK, Madraki RM, Siddini V, Babu K, Ballal SH. Diffuse mesangial sclerosis – report of two cases. *Indian J Nephrol*. 2012; 22: 213–6.
- Colin E, Huynh Cong E, Mollet G, Guichet A, Gribouval O, Arrondel C, et al. Loss-of-function mutations in WDR73 are responsible for microcephaly and steroid-resistant nephrotic syndrome: Galloway-Mowat syndrome. *Am J Hum Genet*. 2014; 95: 637–48.
- Bache M, Dheu C, Doray B, Fothergill H, Soskin S, Paris F, et al. Frasier syndrome, a potential cause of end-stage renal failure in childhood. *Pediatr Nephrol*. 2010; 25: 549–52.
- Sinha A, Sharma S, Gulati A, Sharma A, Agarwala S, Hari P, et al. Frasier syndrome: early gonadoblastoma and cyclosporine responsiveness. *Pediatr Nephrol*. 2010; 25: 2171–4.
- Harita Y, Kitanaka S, Isojima T, Ashida A, Hattori M. Spectrum of LMX1B mutations: from nail-patella syndrome to isolated nephropathy. *Pediatr Nephrol*. 2017; 32: 1845–50.
- Sood P, Rojas MC, Talor Z. Renal involvement in nail-patella syndrome: report of three cases. *Int Urol Nephrol*. 2010; 42: 499–502.
- Najafian B, Mauer M, Hopkin RJ, Svarstad E. Renal complications of Fabry disease in children. *Pediatr Nephrol*. 2013; 28: 679–87.
- Kuroda M, Holleboom AG, Stroes ES, Asada S, Aoyagi Y, Kamata K, et al. Lipoprotein subfractions highly associated with renal damage in familial lecithin-cholesterol acyltransferase deficiency. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2014; 34: 1756–62.
- Chen W, Yang S, Shi H, Guan W, Dong Y, Wang Y, et al. Histological studies of renal biopsy in a boy with nephrosialidosis. *Ultrastruct Pathol*. 2011; 35: 168–71.

### Avtorica za dopisovanje:

Mirjam Močnik, dr. med.

Klinika za pediatrijo, Univerzitetni klinični center Maribor  
Enota za pediatrično nefrologijo in arterijsko hipertenzijo  
Ljubljanska ulica 5, 2000 Maribor  
e-mail: mirjammocnik91@gmail.com

# REDKE TUBULOPATIJE

## RARE TUBULOPATHIES

*Martina Filipič*

Enota za pediatrično nefrologijo in arterijsko hipertenzijo, Klinika za pediatrijo, Univerzitetni klinični center Maribor

### **IZVLEČEK**

Ionski kanali in transportne beljakovine vzdolž ledvičnega tubula skrbijo za reabsorpcijo elektrolitov, mineralov, organskih snovi in vode iz glomerulnega ultrafiltrata. Genetske okvare teh transportnih sistemov so tubulopatije. So skupina bolezni, ki vodijo do motenj v homeostazi elektrolitov, mineralov, organskihtopljencev in vode, ter se kažejo kot elektrolitske in kislinsko-bazične motnje, izguba vode, zastoj rasti in nenapredovanje otroka, rahič, osteomalacija, nefrokalcinosa ali nefrolitiasa. Klinična slika je skupaj z osnovno biokemijsko analizo krvi in urina osnova za diagnozo, ki jo potrdimo z molekularnogenetskimi preiskavami. Prav nova znanja molekularne genetike so temelj napredka v zdravljenju redkih tubulopatij.

**Ključne besede:** ledvični tubul, transportni sistem, okvara gena, homeostaza.

### **ABSTRACT**

Ion channels and transport proteins along the renal tubule provide reabsorption of electrolytes, minerals, organic solutes and water from the glomerular ultrafiltrate. The genetic defects of these transport systems are called tubulopathies, which are a group of diseases that lead to disruption of the homeostasis of electrolytes, minerals, organic solutes and water, and manifest themselves as electrolyte and acid-base disorders, water loss, growth retardation and failure to thrive, rickets, osteomalacia, nephrocalcinosis or nephrolithiasis. The clinical picture, together with basic biochemical analysis of the blood and urine, is the basis for the diagnosis, which is confirmed by molecular genetic testing. The new knowledge of molecular genetics underlies the progress in the treatment of rare tubulopathies.

**Key words:** renal tubule, transport system, gene defect, homeostasis.

### **UVOD**

Ohranjanje elektrolitskega, volumskega in kislinsko-bazičnega ravnoesa je poglavito za normalno delovanje človeškega telesa. Glavna naloga ledvičnega tubula je reabsorpcija več kot 99 % vode in natrija iz glomerulnega ultrafiltrata (1). Natrij, glavni zunajcelični kation, igra osrednjo vlogo pri vzdrževanju volumna zunajcelične tekočine. Kar 60 % natrija se reabsorbira v proksimalnem tubulu, v katerem je reabsorpcija natrija povezana z reabsorpcijo bikarbonata in izločanjem vodikovih ionov  $H^+$ . Reabsorpcija natrija ima tudi pomembno vlogo pri ponovni absorpciji glukoze, sulfata, fosfata in številnih aminokislin. Zaradi zmanjšanja koncentracije topljencev se ustvari osmotski gradient, ki omogoča pasivno reabsorpcijo vode čez visoko prepustno membrano proksimalnega tubula. Preostali delež filtriranega natrija se absorbira s specifičnimi transporterji v vsakem od naslednjih tubulnih segmentov, kjer prav tako poteka ponovna absorpcija ali izločanje tudi drugih elektrolitov, mineralov in vode (1–4).

Tubulopatije so skupina bolezni, pri katerih pride do motenj v homeostazi elektrolitov, mineralov, organskihtopljencev in vode v telesu. Delimo jih na primarne izolirane tubulopatije, ki so večinoma dedne in pri katerih gre za okvaro ene tubulne funkcije, ter na generalizirane tubulopatije, ki so lahko dedne ali pridobljene in pri katerih je lahko okvarjenih več transportnih sistemov hkrati. Motnje v transportni funkciji ledvičnega tubula lahko vodijo v izgubo snovi v urinu, precipitacijo snovi v ledvicah ali kopiranje snovi v telesu (2).

Tubulopatije predstavljajo edinstven vpogled v patofiziologijo delovanja ledvic, njihova redkost pa je poseben terapevtski in diagnostični izziv. Zdravljenje bolnika s tubulopatijo je lahko precej odvisno od izkušenj in doktrine posameznega centra (5).

Predvsem napredek v molekularnem in genetskem diagnosticiranju je ključen za boljše razumevanje patofiziologije bolezni, napredek v zdravljenju in možnosti za bodoče klinične raziskave (2,5–7).

## KDAJ IN KAKO POMISLMO NA TUBULOPATIJO PRI OTROKU

Podedovane motnje tubulnega transporta so heterogena skupina bolezni, ki lahko že v zgodnjem otroštvu vodijo v pomembno kronično ledvično bolezen ali celo končno odpoved ledvic. Po drugi strani pa jih lahko odkrijemo šele v pozmem otroškem obdobju ali celo v odraslosti z naključno brezsimptomno najdbo v laboratorijskih biokemijskih izvidih krv in urina (2,3,6).

Že v maternici lahko pri plodu ugotavljamo polihidramnij ali zastoj rasti, otrok pa se lahko rodi prezgodaj. Novorojenček z ledvično izgubo soli je zaradi nezrele tubulne funkcije in majhnega vnosa soli z mlekom zlasti podvržen hitremu razvoju hude hipovolemije in elektrolitskih motenj (3). Kasneje v dojenčkovem obdobju in pri predšolskem otroku ugotavljamo predvsem nespecifične simptome in znake – zastoj v rasti, pomanjkanje teka, poliurijo, polidipsijo, bruhanje ali zaprtje zaradi kronične dehidracije. Na tubulopatijo moramo pomisliti tudi pri otroku z znaki rahitisa, ledvičnimi kamni, nefrokalcinozo ali povišanim krvnim tlakom (2,7).

## DIAGNOSTIČNI PRISTOP K OTROKU S SUMOM NA TUBULOPATIJO

Poleg natančne **anamneze**, v kateri sprašujemo po boleznih v družini, poteku nosečnosti ter omenjenih možnih simptomih, pri **kliničnem pregledu** izmerimo telesno težo, telesno višino, krvni tlak in iščemo znake osteomalacije ali rahitisa. Aktivno iščemo tudi možne pridružene anomalije drugih organskih sistemov (oči, sluh, hepatomegalija) ter ocenimo razvojni in nevrološki status (1–3).

**Laboratorijske preiskave** vključujejo biokemijske preiskave krv in urina. Določimo serumske vrednosti sečnine, kreatinina, natrija, kalija, klora, kalcija, magnezija, fosfata, bikarbonata ter vrednost pH krvi in bazni presežek. Določimo tudi količino izloženega natrija, kalija, klora, kalcija, fosfata, magnezija, glukoze, aminokislin in kreatinina v enkratnem ali 24-urnem vzorcu urina. Vrednost pH urina med epizodo hude acidozе (sponatne ali inducirane z amonijevim kloridom) pomaga pri odločitvi, ali gre pri bolniku za proksimalno ali distalno renalno tubulno acidozo (RTA). Pri proksimalni RTA je vrednost pH urina nižja od 5,5, pri distalni RTA pa tudi ob hudi presnovni acidizi ostane nad 6. Pri razlikovanju med proksimalno in distalno RTA pomaga tudi podatek o urinski anionski vrzeli, ki jo izračunamo po formuli  $\text{Na}^+ + \text{K}^+ - \text{Cl}^-$ . Pozitivna vrednost posredno kaže na distalno RTA, negativna pa na proksimalno RTA. Določitev beljakovin z nizko molekulsko

maso (angl. retinol binding protein, RBP in beta 2 - mikroglobulin) in encimov (N-acetil glukozaminidaza, NAG) je kazalec proksimalne tubulne disfunkcije ali poškodbe. Osmolarnost vzorca prvega jutranjega urina je koristen kazalnik koncentracijske sposobnosti ledvic ( $> 800 \text{ mOsm/kg}$ , nižja pri dojenčkih).

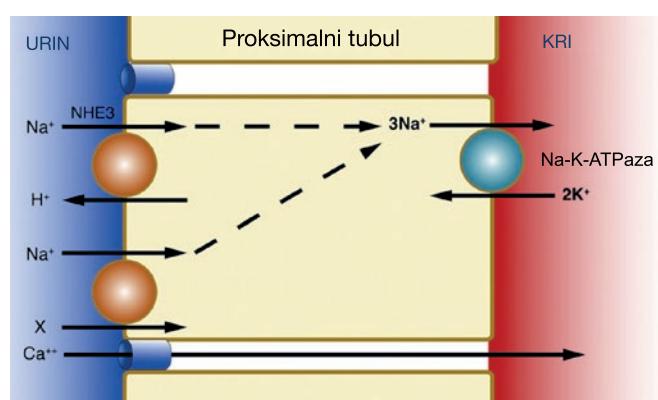
Osnovne priporočene **slikovne preiskave** vključujejo ultrazvočno preiskavo trebuha, kjer nas zanimajo morfologija sečil ter znaki nefrokalcinoze. Ultrazvočno in rentgensko iščemo znake ledvičnih kamnov. Rentgensko slikanje zapestja in kolen pokaže znake morebitnega rahitisa.

Za dokončno potrditev dedne tubulopatije osnovno diagnosticiranje dopolnilno z molekularnogenetskimi preiskavami (1,7).

## PREGLED PRIROJENIH TUBULOPATIJ

### Proksimalni ledvični tubul

Proksimalni ledvični tubul je odgovoren za reabsorpcijo 60 % filtriranega natrija, glukoze, fostata, bikarbonata, aminokislin in beljakovin z nizko molekulsko maso. Natrij se na bazolateralni tubulni membrani absorberja aktivno z  $\text{Na}^+\text{K}^+$ -ATPazo, ki ustvarja gradient za pasivni vstop natrija iz tubulne svteline v celico preko NHE3, ki izmenjuje natrij za protone. Reabsorpcija številnih drugih topljencev poteka skupaj z natrijem preko kotransporterja NaX. Reabsorpcija topljencev zmanjšuje osmolarnost in ustvarja osmotski gradient za pasivno reabsorpcijo vode čez visokoprepustno membrano proksimalnega tubula (2–5,8). Izmenjavo snovi preko proksimalnega ledvičnega tubula shematsko prikazujemo na Sliki 1.



Slika 1: Poenostavljen diagram celice proksimalnega tubula (5).

### Bolezni proksimalnega ledvičnega tubula

Motnje v transportu preko proksimalnega ledvičnega tubula so lahko izolirane, primarne generalizirane in

sekundarne generalizirane zaradi dednih in drugih vzrokov. Pri izolirani proksimalni tubulopatiji gre za mutacijo v genu za en sam prenašalec. Pogosteje so generalizirane proksimalne tubulopatije, pri katerih je okvarjenih več prenašalcev hkrati, kar daje klinično sliko renalnega Fanconijevega sindroma. Renalni Fanconijev sindrom vodi v hipofosfatemijo (in posledično v rahič ali osteomalacijo), glukozurijo, hipourikemijo, aminoacidurijo, proteinurijo z izgubo beljakovin pretežno nizke molekulske mase in proksimalno RTA s posledično presnovno acidozo z normalno anionsko vrzeljo, hipokalemijo, izgubo vode in neuspevanjem otroka. Dedne generalizirane proksimalne tubulopatije so primarne, ko gre za genetsko okvaro na ravni

proksimalnega tubula, ali sekundarne. Primarne izolirane in generalizirane tubulopatije povzemamo v Tabeli 1. Sekundarni renalni Fanconijev sindrom se lahko razvije pri številnih genetskih presnovnih boleznih ali boleznih kopičenja, ki jih povzemamo v Tabeli 2. Sekundarni renalni Fanconijev sindrom je lahko tudi negenetskega vzroka in posledica zastrupitve ali zdravljenja z nekaterimi zdravili (2,3,7).

#### Dedna izolirana glukozurija

Za izolirano dedno glukozurijo je značilno povečano izločanje glukoze z urinom ob hkratni normalni koncentraciji glukoze v krvi. Hkrati ne zaznamo povečanega izločanja

Tabela 1: Primarne genetske bolezni proksimalnega ledvičnega tubula (2,5).

| Bolezen  | Koda OMIM | Gen     | Beljakovina | Klinične značilnosti   |
|--|-----------|---------|-------------|--|
| primarni izolirani renalni Fanconijev sindrom tipa 1     | 134600    | ?       | ?           | rahitis, napredajoča KLB   |
| infantilna hiperkalciurija                               | 613388    | SLC34A1 | NaPi-IIa    | hiperkalciurija, nefrokalcinoza                                  |
| hipofosfatemični rahič s hiperkalciurijo                 | 241530    | SLC34A3 | NaPi-IIc    | hiperkalciurija, nefrokalcinoza                                  |
| primarni izolirani renalni Fanconijev sindrom tipa 3     | 615605    | EHHADH  | EHHADH      | rahitis, ni KLB  |
| primarni izolirani renalni Fanconijev sindrom tipa 4     | 600281    | HNF4A   | HNF4A       | prirojeni hiperinzulinizem, kasneje MODY, rahič                  |
| renalna glukozurija                                      | 233100    | SLC5A2  | SGLT2       | glukozurija  |
| proksimalna renalna tubulna acidzoza z prizadetostjo oči | 604278    | SLC4A4  | KNBC        | presnovna acidzoza, motnjave v roženici, keratopatija, katarakta |
| osteopetroza s proksimalno renalno tubulno acidzozo      | 259730    | CA2     | CA2         | osteopetroza, kalcifikacije v možganih, presnovna acidzoza       |

Legenda: OMIM – podatkovna zbirka Online Mendelian Inheritance in Man; KLB - kronična ledvična bolezen; MODY - angl. maturity onset diabetes of the young.

Tabela 2: Prirojeni vzroki sekundarnega Fanconijevega sindroma (1).

| Bolezen                 | Začetek/klinične značilnosti  | Gen/beljakovina                          | Diagnostični test                                   | Specifično zdravljenje             |
|-------------------------|---|--|---|------------------------------------|
| cistinoza               | zgodnje otroštvo/zaostanek v rasti, lahko svetli lasje, kristali v roženici                       | CTNC/cistinozin                          | koncentracija cisteina v levkocitih                 | cisteamin                          |
| tirozinemija            | zgodnje otroštvo/zaostanek v rasti, hepatomegalija in moteno delovanje jeter                      | fumarylacetoacetat hidrolaza             | aminokisline v plazmi, organske kisline v urinu     | nitrizon                           |
| Lowejev sindrom         | rojstvo, X-vezano dedovanje/katarakta, hipotonija, razvojni zaostanek                             | OCRL/inozitolfosfat 5-fosfataza          | klinično in molekularnogenetsko diagnosticiranje    |                                    |
| galaktozemija           | rojstvo/zlatenica, encefalopatija   | galaktoza 1-fosfat uridil transferaza    | galaktoza 1-fosfat uridil transferaza v eritrocitih | dieta brez galaktoze               |
| fruktozemija            | po uvedbi fruktoze v prehrani/bruhanje, hipoglikemija, hepatomegalija                             | fruktoza-1-fosfat aldolaza B             | fruktoza-1-fosfat aldolaza B v jetrih               | dieta brez fruktoze                |
| Fanconi-Bicklov sindrom | zgodnje otroštvo/nenapredovanje, hepatomegalija, hipoglikemija, rahič, glukozurija, galaktozurija | GLUT2/Glut2 glukozni transporter         |   | ? dieta z monosaharidi             |
| Dentova bolezen         | otroštvo ali odraslost, X-vezano dedovanje/hiperkalciurija, nefrokalcinoza                        | CLC-5/CLCN5 kloridni kanal               | molekularno diagnosticiranje                        | ? kalijev citrat/tiazidni diuretik |
| mitochondropatije       | zgodnje otroštvo/večsistemski prizadetost   | mitohondrijska DNK                       | laktat, piruvat, mišični encimi                     |                                    |
| Wilsonova bolezen       | otroštvo/prizadetost jeter, nevrološki znaki, Kayser-Fleischerjev obroč                           | ATP7B/ ATP-aza tipa B bakrov transporter | baker, ceruloplazmin                                | D-penicilamin                      |

ostalih sladkorjev v urinu ali drugih snovi, ki se značilno reabsorbirajo preko proksimalnega tubula. Izolirana dedna glukozurija je benigno stanje brez simptomov in je največkrat naključna najdba ob pregledu urina. Gre za mutacijo v genu *SLC5A2*, ki je lociran na kromosomu 16p11.2 in kodira Na<sup>+</sup>-glukoza kottransporter SGLT2, ki reabsorbira 90 % filtrirane glukoze. Poznamo več kot 30 mutacij *SLC5A2*. Zdravljenje ni potrebno, diferencialno diagnostično pa moramo izključiti glukozurijo zaradi sladkorne bolezni (2,9).

#### Cistinurija

Cistinurija je motnja v transportu aminokislín. Gre za prekomerno izločanje cistina in cistinu sorodnih aminokislín (lizin, arginin in ornitin), s katerimi si cistin deli transportni sistem v proksimalnem tubulu, v urinu. Cistin se v urinu zelo slabo topi, zato pri homozigotnih bolnikih nastajajo urinski kamni.

Cistinurija predstavlja 6–8 % vseh vzrokov urolitiaz pri otrocih. Klasična cistinurija se deduje avtosomno recessivno in jo uvrščamo med pogostejše tubulopatije z razširjenostjo 1/7000 do 1/15000.

Razlikujemo cistinurijo tipov I, II in III. Tip I je povzročen z mutacijo v genu *SLC3A1* na kromosomu 2p21, ki kodira beljakovino rBAT. Do danes poznamo več kot 130 različnih mutacij rBAT.

Tip II in tip III sta posledica mutacij v genu *SLC7A9* na kromosomu 19q13, ki kodira b<sup>0+</sup>AT. Pri bolnikih s cistinurijo tipa II in tipa III so dokazali že več kot 95 različnih mutacij. Obe beljakovini sta del heteromeričnega aminokislinskega transporterja b<sup>0+</sup> v proksimalnem tubulu. Povečano izločanje cistina v urinu so pokazali pri homozigotih, pri cistinuriji tipa II in tipa III pa tudi pri heterozigotih.

Tvorbo cistinskih kamnov preprečujemo s povečanim vnosom tekočine, alkalizacijo urina in zmanjšanjem vsebnosti natrija v prehrani. Za farmakološko zdravljenje je lahko učinkovit D-penicilamin (2,10).

#### Primarni izolirani renalni Fanconijev sindrom

V podatkovni zbirkri OMIM (angl. Online Mendelian Inheritance in Man) trenutno opisujejo tri oblike primarnega izoliranega renalnega Fanconijevega sindroma. Tip 1 se deduje avtosomno dominantno. Kaže se v otroštvu z rahitisom in tipičnimi biokemijskimi značilnostmi renalnega Fanconijevega sindroma, vodi pa v napredujočo kronično ledvično bolezen s končno ledvično odpovedjo v odraslosti. Gen za tip 1 so umestili na kromosomu 15, a ga za zdaj še niso identificirali. Tip 3 je povezan s heterozigotno mutacijo na genu *EHHADH*, ki kodira enoyl-CoA hidratazo, ki je eden od encimov,

odgovornih za mitohondrijsko hidroksilacijo maščobnih kislín. Čeprav se ta encim pojavlja v številnih celicah, ima klinični pomen izključno v proksimalnem tubulu. Bolniki razvijejo rahitis in tipične biokemijske značilnosti renalnega Fanconijevega sindroma, nikoli pa ne vodi v kronično ledvično bolezen. Za tip 4 je značilna mutacija v genu za transkripcijski dejavnik HNF4A, ki se povezuje tudi z motnjami izločanja inzulina, in MODY tipa 1. Te otroke prepoznamo v novorojenčkovem obdobju s hipoglikemijo, kasneje pa se razvijejo tudi klinični in laboratorijski znaki renalnega Fanconijevega sindroma (2,11).

Naštete in tudi ostale, redkejše bolezni proksimalnega ledvičnega tubula povzemamo v Tabeli 1.

#### Cistinoza

Cistinoza je najpogosteji razlog genetske oblike sekundarnega renalnega Fanconijevega sindroma. Za razliko od ostalih se v začetku kaže izključno z znaki tubulopatije (7). Je sistemski bolezen in nastane zaradi genetske okvare v presnovi cistina, ki povzroči kopiranje kristalov cistina v številnih organih, predvsem v ledvicah, jetrih, očeh in možganih. Pojavnost ocenjujejo na 1/100.000–1/200.000. Nastane zaradi mutacije v genu *CTNS*, ki kodira beljakovino cistinozin. Cistinozin se nahaja v lizosomih in je H<sup>+</sup>-cistin transporter. Pri cistinozi prihaja do kopiranja cistina v lizosomih. Obstajajo tri oblike bolezni. Infantilna ali nefropska cistinoza se pokaže v zgodnjem otroštvu s hudo izraženo tubulno motnjo in zastojem rasti ter napreduje do končne ledvične odpovedi do 10. leta starosti. Adolescentna oblika je blažja, napredovanje do kronične ledvične bolezni je počasnejše. Benigna odrasla oblika ne vključuje prizadetosti ledvic. Poled ledvične prizadetosti z znaki rahitisa in motnjo rasti se razvijejo fotofobija, retinopatija, hipotiroidizem, hepatosplenomegalija in zakasnjen pubertetni razvoj. Zdravljenje je simptomatsko in specifično. Na diagnozo cistinoza lahko pomislimo ob najdbi cistinskih kristalov v roženici in jo potrdimo z določanjem koncentracije cistina v levkocitih. Simptomatsko zdravljenje vključuje popravo elektrolitskih motenj, nadomeščanje vode in bikarbonata ter zdravljenje zapletov kronične ledvične bolezni. Specifično zdravilo je cisteamin, ki pospešuje lizosomski transport cistina in zavira njegovo kopiranje v tkivih (12).

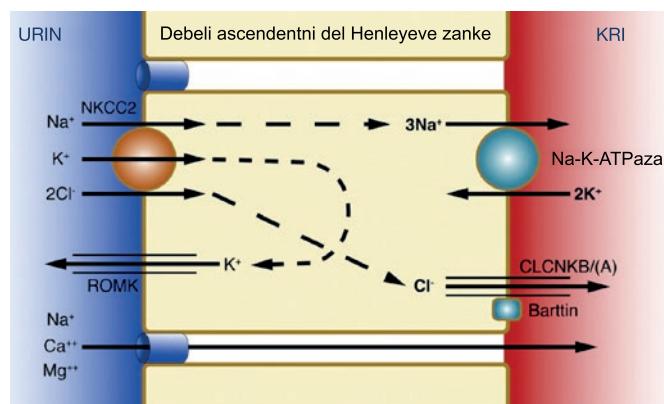
V Tabeli 2 povzemamo tudi ostale možne genetske vzroke sekundarnega Fanconijevega sindroma.

#### **Debeli ascendentni del Henleyeve zanke**

Debeli del ascendentne Henleyeve zanke je s svojo neprepustnostjo za vodo in edinstveno sposobnostjo reabsorpcije natrijevega klorida osnovni koncentracijski del ledvičnega tubula (7,8). Natrij se reabsorbira z

elektroneutralnim kotransporterjem NKCC2 skupaj z enim kalijevim in dvema kloridnima ionoma. NKCC2 se nahaja na luminalni membrani in lahko deluje samo, če so vezani vsi štirjeioni. Zaradi luminalne koncentracije postane vezava kalija stopnja omejevanja hitrosti, zato se kalij reciklira skozi kalijev kanal ROMK1, s čimer zagotovimo ustrezno koncentracijo kalija. To ustvarja tudi transepitelni potencial, ki je gonalna sila za paracelično absorpcijo kalcija in magnezija. Natrij izstopi iz celice na bazolateralni (krvni strani) prek Na-K-ATP-aze, medtem ko klorid izstopa skozi kloridne kanale CLCNKB in CLCNKA; oba zahtevata Barttin za pravilno umeščenost v membrani. NKCC2 inhibirajo diuretiki Henleyeve zanke, npr. furosemid, tako, da tekmujejo za klorovo mesto (5).

Izmenjavo snovi preko debelega delu ascendentne Henleyeve zanke shematsko prikazujemo na Sliki 2.



Slika 2: Poenostavljen diagram celice debelega delu ascendentne Henleyeve zanke (5).

## Bolezni debelega ascendentnega dela Henleyeve zanke

### Bartterjev sindrom

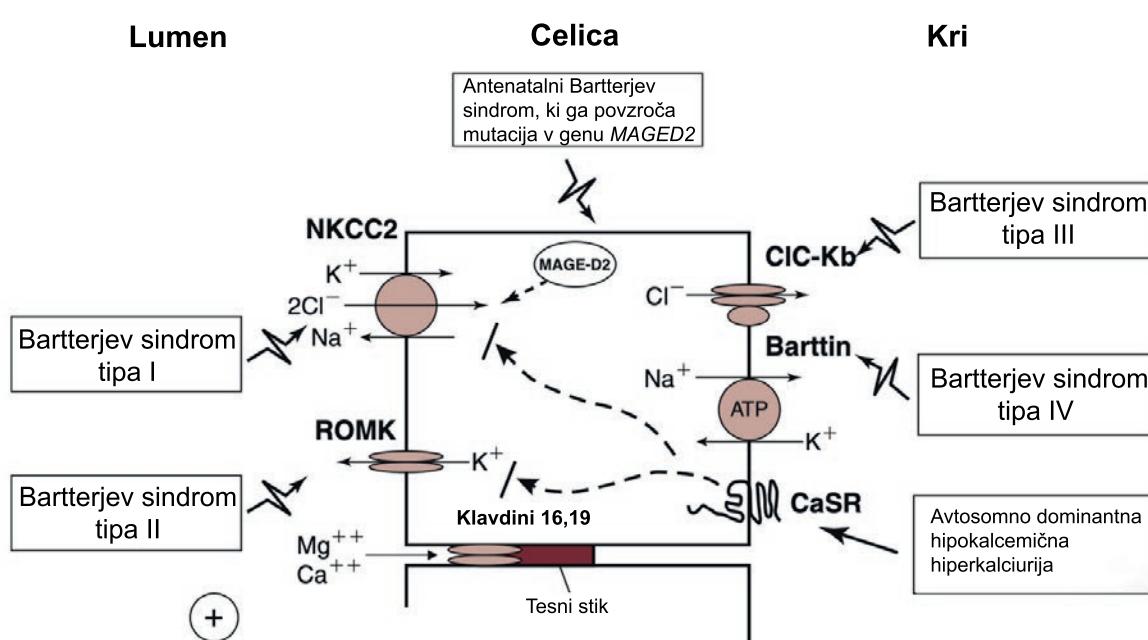
Bartterjev sindrom je skupina sorodnih in tesno povezanih dednih tubulopatij, za katere je značilna okvara gena, ki kodira specifični prenašalec v debelem ascendentnem delu Henleyeve zanke. Tipe Bartterjevega sindroma v odvisnosti od specifične mutacije gena in okvare pripadajoče beljakovine povzemamo v shemi na Sliki 3.

Vsi tipi Bartterjevega sindroma imajo skupne klinične značilnosti, in sicer izgubo soli in vode, hipokalemično presnovno alkalozo, hiperreninemični aldosteronizem z normalnim krvnim tlakom in hiperplazio jukstaglomerarnega aparata (2,13,14).

Bartterjev sindrom tipa 1 je posledica mutacije v genu *SLC12A1* na kromosому 15q21, ki kodira  $\text{Na}^+-\text{K}^+-2\text{Cl}^-$  kotransporter NKCC2. Gre za antenatalno obliko sindroma, ki je najtežja oblika. Njene klinične značilnosti so polihidramnij, prezgodnje rojstvo, življenje ogrožajoče epizode izgube soli in vode v neonatalnem obdobju, hipokalemična alkalzoza, nenapredovanje otroka, osteopenija, hiperkalciurija in že zgodaj izražena nefrokalcinoza (2,5,8).

Bartterjev sindrom tipa 2 je posledica mutacije v genu *KCNJ1* na kromosому 11q24, ki kodira kalijev kanalček ROMK. Tudi tip 2 daje klinični fenotip antenatalnega Bartterjevega sindroma (2).

Bartterjev sindrom tipa 3 je posledica mutacije v genu *CLCNKB* na kromosому 1p36, ki kodira od napetosti



Slika 3: Tipi Bartterjevega sindroma (2).

odvisen kloridni kanalček ClC-Kb. Gre za klasično obliko Bartterjeva sindoma, ki se pokaže v dojenčkovem obdobju ali zgodnjem otroštvu. Njegove klinične značilnosti so izguba soli, hipokalemija in hipokloremična presnovna alkaloza, ki vodijo v poliurijo, polidipsijo, hipovolemijo, mišično šibkost in zastoj v rasti. Pridruženi sta lahko hiperkalciurija in nefrokalcinoza (2,5,13,14).

Bartterjev sindrom tipa 4 je posledica mutacije v genu *BSND* na kromosomu 1p31, ki kodira beljakovino barttin. Okvara barttina vodi v antenatalno obliko Bartterjevega sindroma s pridruženo senzorinevralno naglušnostjo in ledvično odpovedjo. Barttin se namreč poleg ledvičnih tubulov nahaja tudi v notranjem ušesu (2,8,14).

Kot tip 5 Bartterjevega sindroma nekateri avtorji opisujejo pred kratkim na novo opisano entiteto antenatalnega Bartterjevega sindroma, ki je posledica mutacije v genu *MAGED2*, drugi pa avtosomno dominantno hipokalcemično hiperkalciurijo, ki je drugje označena kot samostojna bolezen.

Antenatalni Bartterjev sindrom, ki ga povzroča mutacija v genu *MAGED2* na kromosomu Xp11, je edini tip bolezni, ki se deduje na X kromosom vezano recessivno, vsi ostali tipi Bartterjevega sindroma pa se dedujejo avtosomno recessivno. Gen *MAGED2* kodira z mielomom povezan antigen D2 (MAGE-D2), ki se nahaja na X kromosomu in se izraža v razvijajočih se ledvicah zarodka. Okvara gena *MAGE-D2* povzroča polihidramnij, prezgodnji porod in težko, a prehodno obliko antenatalnega Bartterjevega sindroma (2,5,15).

Gen *MAGE-D2* vpliva na izražanje in funkcijo NKCC2 v debelem ascendentnem delu Henleyeve zanke ter NCCT v distalnem zavitem tubulu in je ključen za fetalno reabsorpциjo soli, homeostazo amnijske tekočine in vzdrževanje nosečnosti (2).

Zdravljenje Bartterjevega sindroma je simptomatsko in vključuje popravo hipovolemije in nadomeščanje elektrolitov z nadomeščanjem vode, soli in pripravkov kalijevega klorida. Zaradi velikih izgub je to predvsem v novorojenčkovem obdobju zelo zahtevno, zato se lahko v tem obdobju poslužimo tudi zdravljenja z nesteroidnimi antirevmatiki ali s selektivnimi in neselektivnimi inhibitorji ciklooksigenaze (indometacin, ibuprofen, inhibitorji COX-2).

Uporaba tiazidnih diuretikov je prepovedana, uporaba antagonistov aldosterona in amilorida pa možna, a zahteva posebno pazljivost (2,5,7).

### Avtosomno dominantna hipokalcemična hiperkalciurija

Avtosomno dominantna hipokalcemična hiperkalciurija je posledica mutacije v genu *CASR* na kromosому 3q21, ki kodira na kalcij občutljivi receptor CaSR. *CASR* uravnava reabsorpcijo kalcija iz primarnega glomerulnega ultrafiltrata. Avtosomno dominantna hipokalcemija tipa 1 je povezana s heterozigotno aktivacijsko mutacijo v *CASR*, ki poveča občutljivost CaSR za zunajcelični ionizirani kalcij. Posledično se zavreta sinteza in izločanje parathormona ob normalnih koncentracijah ioniziranega kalcija. Otrok ima zato hipokalcemijo, hiperfosfatemijo in hipomagnezemijo ter znižane vrednosti parathormona oz. vrednosti parathormona v spodnjem normalnem območju. Zaradi znižane koncentracije parathormona in aktivacije CaSR je prisotna hiperkalciurija, ki vodi v nastanek ledvičnih kamnov, nefrokalcinozo in kronično ledvično bolezen. Kalcilitiki so CaSR antagonisti, ki jih razvijajo za zdravljenje avtosomno dominantne hipokalcemije (16).

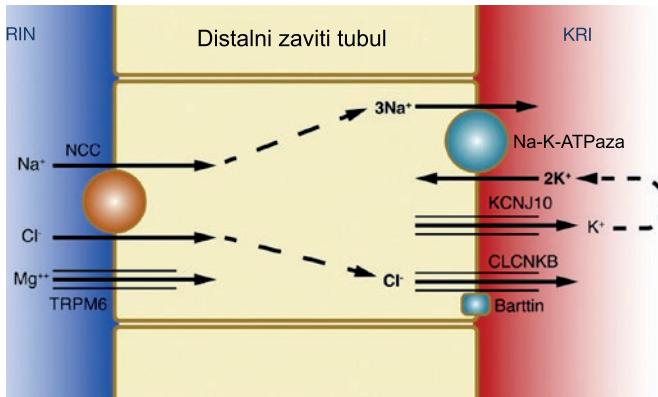
### **Distalni zaviti tubul**

V distalnem zavitem tubulu se reabsorbirajo številni ioni, med katerimi so najpomembnejši natrij, magnezij in kalcij (7).

Natrij se reabsorbira preko elektroneutralnega NaCl kottransporterja (NCC) in nato lahko izstopi proti krvni strani preko Na-K-ATP-aze, medtem ko klorid prehaja skozi bazolateralni kloridni kanal CLCKNB. KCNJ10 posredno uravnava aktivnost Na-K-ATPaze tako, da zagotavlja preskrbo s kalijem, odvisno od bazolateralne koncentracije kalija. NCC lahko zavirajo tiazidni diuretiki. Motena reabsorpacija soli v distalnem zavitem tubulu posredno vpliva na vnos magnezija s TRPM6, s čimer lahko pojasnimo ledvično izgubo magnezija zaradi izgube soli v distalnem zavitem tubulu (3,5).

Izmenjavo snovi preko distalnega zavitega tubula shematsko prikazujemo na Sliki 4.

Absorpcija kalcija poteka po celotni dolžini ledvičnega tubula (proksimalni tubul 70 %, debeli ascendentni del Henleyeve zanke 20 %, distalni zaviti tubul 7 %, kortikalno zbiralce 2 %), a je še posebej regulirana v distalnem zavitem tubulu. Tu je reabsorpacija kalcija uravnavana predvsem s strani paratiroidnega hormona in preko na kalcij občutljivega receptorja. Na luminalni strani kalcij vstopa preko kalijevega kanalčka in nato prehaja preko celice, vezan na kalcibindin, preko bazolateralne membrane pa prehaja s pomočjo  $\text{Ca}^{2+}$ -ATPaze in  $\text{Na}^+ - \text{Ca}^{2+}$  izmenjevalca (3).



Slika 4: Poenostavljen diagram celice distalnega zavitega tubula (5).

### Bolezni distalnega zavitega tubula

#### Gitelmanov sindrom

Gitelmanov sindrom je najpogosteša dedna tubulopatija. Gre pravzaprav za različico Bartterjevega sindroma z zelo blago klinično sliko, ki se odraži šele v pozrem otroštvu ali odraslosti.

Bolniki so lahko brezsimptomni ali pa imajo simptome, kot so prehodna mišična šibkost, bolečine v trebuhi, tetanija in nepojasnena hipokalemija.

Izguba soli je blaga, prisotna je hipokloremična presnovna alkaloza. Značilni sta hipokalciumija in hipomagnezemija.

Gitelmanov sindrom je posledica mutacije v genu *SLC12A3* na kromosому 16q13, ki kodira na tiazide občutljiv NaCl kotransporter (NCC). Klinična slika Gitelmanovega sindroma zato spominja na klinično sliko elektrolitske in presnovne motnje pri dolgotrajnem jemanju tiazidnih diuretikov. Deduje se avtosomno recesivno. Tudi mutacija v genu *CLCNKB*, ki kodira kloridni kanalček CLC-Kb na bazolateralni membrani distalnega zavitega tubula, daje klinično sliko Gitelmanovega sindroma (2,8,13,14,17).

#### Sindrom EAST ali sindrom SESAME

Sindrom EAST ali sindrom SESAME sta šele v zadnjih letih opisani motnji na ravni distalnega zavitega tubula. Sindrom EAST (angl. epilepsy, ataxia, sensorineural deafness, and tubulopathy) in sindrom SESAME (angl. seizures, sensorineural deafness, ataxia, mental retardation, and electrolyte imbalance) vključujejo simptome s strani osrednjega živčevja in notranjega ušesa ter Gitelmanovemu sindromu podobno tubulopatijo z normotenzivno hipokalemično presnovno alkalozo in hipomagnezemijo. Sindroma povzroča mutacija v genu *KCNJ10* na kromosому 1q23, ki kodira bazolateralni kalijev kanalček Kir4.1 (2,5).

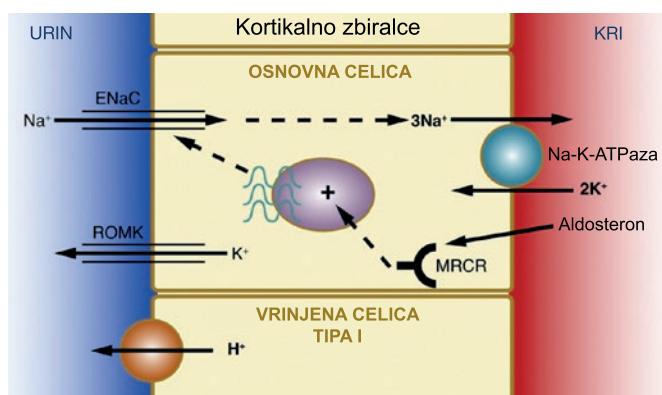
#### Psevdohipoaldosteronizem tip 2 (familiarna hipokalemična hipertenzija ali Gordonov sindrom)

Gordonov sindrom je redka monogenska oblika hipertezije, povezana s hipokalemijo in presnovno acidozo. Povzročajo ga mutacije v štirih genih, tj. *WNK1*, *WNK4*, *KLHL3*, in *CUL3*, ki kodirajo beljakovine *WNK4*, *WNK1*, *Kelch-like 3* in *Cullin 3*. *Kelch-like 3* in *Cullin 3* tvorita kompleks z *WNK-kinazo 4*, ki inhibitorno deluje na NCC, EnaC in ROMK ter tako vzdržuje normokalemijo in normotenzijo. *WNK-kinaza 1* deluje inhibitorno na *WNK-kinazo 4*. Mutacije v genih *WNK1*, *WNK4*, *KLHL3* in *CUL3* povzročijo akumulacijo *WNK-kinaze 4* in posledične hipertenzijo, hipokalemijo in presnovno acidozo (18). Zdravimo ga s specifičnimi zaviralci NCC v distalnem zavitem tubulu – tiazidnimi diuretiki (7).

### Kortikalno zbiralce

V kortikalnem zbiralcu razlikujemo dva tipa celic. V osnovnih (angl. principal) celicah potekata natančno uravnavana reabsorpcija natrija in izločanje kalija. Reabsorpcija natrija poteka preko ENaC in Na-K-ATPaze, kalij pa se izloča skozi ROMK. Aldosteron posredno vpliva na povečano aktivnost vseh treh transporterjev prek mineralokortikoidnega receptorja MRCR. ENaC lahko zavira diuretik amilorid. Preko vrinjenih (angl. intercalated) celic pa poteka izločanje beljakovin, kar je od natrija neodvisno uravnavano kislinsko-bazično ravnotesje (3,5,7).

Izmenjavo snovi preko kortikalnega zbiralca shematsko prikazujemo na Sliki 5.



Slika 5: Poenostavljen diagram celic kortikalnega zbiralca (5).

### Bolezni kortikalnega zbiralca

#### Prirojene oblike distalne renalne tubulne acidoze (distalna RTA)

Distalna RTA je pri otrocih najpogosteje primarna motnja. Deduje se lahko avtosomno dominantno ali avtosomno recesivno. Avtosomno dominantna oblika je blažja oblika bolezni, avtosomno recesivna distalna RTA pa vodi v napredujočo zgodnjo nefrocalcinozo, ki je lahko tudi vzrok

končne ledvične odpovedi. Avtosomno recesivno distalno RTA delimo na obliko s pridruženo senzorinevralno naglušnostjo ali obliko brez nje (2).

Različne oblike prijnjene distalne RTA povzemamo v Tabeli 3.

Diagnozo primarna klasična distalna RTA postavimo z ugotovitvijo (1) hiperkloremične presnovne acidoze z normalno anionsko vrzeljo, (2) hipokalemije, (3) vrednosti pH urina, večje od 5,5 ob hkratni hudi acidozi, in (4) pozitivne urinske anionske vrzeli. Določiti moramo tudi vrednost kalcija in citrata v urinu in opraviti ultrazvočno preiskavo sečil, s katero iščemo znake nefrocalcinoze (1,2,7).

Cilj zdravljenja je poprava sistemske acidoze in s tem vzpostavitev pogojev za normalno rast ter preprečitev nastanka ledvičnih kamnov in nefrocalcinoze, kar upočasni pešanje ledvične funkcije. Nadomeščamo bikarbonat in korigiramo hipokalemijo. Dodatek kalijevega citrata ugodno vpliva na preprečevanje nefrocalcinoze in nefrolitiaz (2,7).

#### Psevdohipoaldosteronizem tipa 1 (PHAI)

PHAI je redka genetska pogojena motnja z izgubo soli in neodzivnostjo tarčnih organov na mineralokortikoide. Klinični znaki bolezni so hiponatremija, hipokalemija, hiperkloremična presnova acidoza, povišane vrednosti plazemskega aldosterona in povišana plazemska aktivnost renina.

PHAI glede na način dedovanja in klinično sliko razdelimo v dve oblike. Avtosomno dominantna oblika daje klinično sliko blage hiponatremije, hipokalemije in presnovne acidoze, ki s staranjem lahko tudi izzveni. Omejena je na ledvice. Avtosomno recesivna oblika prizadene natrijev transport v vseh tarčnih organih aldosterona, ki so poleg ledvic še debelo črevo, žleze slinavke in žleze znojnice ter pljuča.

Kaže se s hudo izgubo soli v novorojenčkovem obdobju, hudo dehidracijo, hiperkalemijo, presnovno acidozo, hiperkalemijo, hiponatremijo in sindromom dihalne stiske v novorojenčkovem obdobju (2,19).

#### Hereditarni nefrogeni diabetes insipidus (NDI)

Pri NDI ledvice ne morejo koncentrirati urina zaradi neodzivnosti na vazopresin. Klinična slika NDI vključuje polidipsijo in poliurijo, hipostenurijo, dehidracijo, zaprtje in hipernatremijo. Otroci ne uspevajo, pogoste epizode hude dehidracije pa lahko zapustijo nevrološke posledice. Pri večjih otrocih se klinični sliki pridružujejo nizka rast, nokturnija, enureza ter učne in vedenjske težave.

Diagnozo postavimo s koncentracijskim poskusom in neodzivnostjo na dezmpresin. Ultrazvočna preiskava sečil lahko pomaga pri razlikovanju med primarnim in sekundarnim vzrokom NDI, ki ga ugotavljamo tudi v primeru diplazije ledvic ali cistične bolezni ledvic ali kot posledico nefrocalcinoze.

Razlikujemo na kromosom X vezano obliko NDI ter avtosomno recesivno in avtosomno dominantno obliko NDI. X-vezani NDI je posledica mutacije gena AVPR2, ki kodira vazopresinski 2 receptor. Predstavlja več kot 90 % vseh dednih oblik NDI, do zdaj pa poznamo že več kot 200 različnih mutacij gena AVPR2. Avtosomno dominantna in avtosomno recesivna oblika NDI imata enako klinično sliko in sta posledica mutacije gena AQP2 na kromosому 12q13, ki kodira vodni kanalček AQP2.

Osnova zdravljenja NDI sta nadomeščanje izgubljene vode ter zmanjšanje vsebnosti natrija in beljakovin v hrani. Poskusimo lahko tudi z dodatnim zdravljenjem z zdravili, in sicer z uporabo tiazidnega diuretika, amilorida in indometacina (2,20).

Tabela 3: Primarna distalna RTA (tip 1) (prirejeno po 2).

| Bolezen   | Koda OMIM | Gen      | Beljakovina                                     | Klinične značilnosti  |
|---|-----------|----------|---|---|
| AD distalna RTA   | 179800    | SLC4A1   | AE1   | blaga presnova acidoza, hipokalemija, hiperkalciurija, hipocitraturija, nefrolitaza, nefrocalcinoza, rahitis/osteomalacija                                  |
| AR distalna RTA   | 602722    | SLC4A1   | AE1   | presnova acidoza, hemolitična anemija   |
| AR distalna RTA z naglušnostjo                                | 267300    | ATP6V1B1 | B <sub>1</sub> podenota H <sup>+</sup> - ATPaze | zgodaj nastala presnova acidoza, nefrocalcinoza, bruhanje, dehidracija, zastoj v rasti, rahitis, obojestranska senzorinevralna naglušnost                   |
| AR distalna RTA z naglušnostjo s pozним začetkom ali brez nje | 602772    | ATP6VOA4 | a4 podenota H <sup>+</sup> - ATPaze             | zgodaj nastala presnova acidoza, nefrocalcinoza, bruhanje, dehidracija, zastoj v rasti, rahitis, kasno nastala senzorinevralna naglušnost ali normalen sluh |

Legenda: AD – avtosomno dominantno, AR – avtosomno recesivno, RTA – renalna tubulna acidoza, OMIM – podatkovna zbirka Online Mendelian Inheritance in Man.

## ZAKLJUČEK

Z napredovanjem molekularnogenetskega diagnosticiranja redke tubulopatije danes vedno bolje poznamo. Širjenje znanja je nedvomno pomembno zaradi boljšega zgodnjega prepoznavanja bolezni in preprečevanja njihovih posledic, ki so z izgubo soli in vode predvsem v obdobju novorojenčka lahko tudi usodne. Pri veliki večini tubulopatij vzročno zdravljenje še vedno ni možno, s simptomatskim zdravljenjem pa ne moremo v celoti preprečiti zapletov in napredovanja bolezni. Morda so prav redke tubulopatije področje za razvoj vzročnega genskega zdravljenja v prihodnosti.

## LITERATURA

1. Van't Hoff WG. Molecular developments in renal tubulopathies. *Arch Dis Child*. 2000; 83: 189–91.
2. Zelikovic I. Chapter 19 - Hereditary tubulopathies. In: Oh W, Maum M, eds. *Nephrology and fluid/electrolyte physiology*. 3<sup>rd</sup> ed. Amsterdam: Elsevier Inc.; 2019. p. 315–44.
3. Sayer JA, Pearce SHS. Diagnosis and clinical biochemistry of inherited tubulopathies. *Ann Clin Biochem*. 2001; 38: 459–70.
4. Hoenig MP, Zeidel ML. Homeostasis, the milieu intérieur, and the wisdom of the nephron. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2014; 9: 1272–81.
5. Kleta R, Bockenhauer D. Salt-losing tubulopathies in children: what's new, what's controversial? *J Am Soc Nephrol*. 2018; 29: 727–39.
6. Hoorn EJ. Renal tubular disorders: from proteins to patients. *Clin Biochem*. 2011; 44: 503–4.
7. Kersnik Levart T. Obravnava otroka s sumom na tubulopatijo. In: Kržišnik C, Battelino T, eds. *Izbrana poglavja iz pediatrije: Problematika cepljenj*. Novosti v pediatriji. Pediatrična revmatologija. Ljubljana: Medicinska fakulteta, Katedra za pediatrijo; 2008. p. 182–99.
8. Kleta R, Bockenhauer D. Bartter syndromes and other salt-losing tubulopathies. *Nephron Physiol*. 2006; 104: 73–80.
9. Santer R, Calado J. Familial renal glucosuria and SGLT2: from a Mendelian trait to a therapeutic target. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2010; 5: 133–41.
10. Castro Pereira DJ, Schoolwerth AC, Pais VM. Cystinuria: current concepts and future directions. *Clin Nephrol*. 2015; 83: 138–46.
11. Kashoor I, Batlle D. Proximal renal tubular acidosis with and without Fanconi syndrome. *Kidney Res Clin Pract*. 2019; 38: 267–81.
12. Elmonem MA, Veys KR, Soliman NA, Van Dyck M, Van Den Heuvel LP, Levchenko E. Cystinosis: a review. *Orphanet J Rare Dis*. 2016; 11: 1–17.
13. Matsunoshita N, Nozu K, Shono A, Nozu Y, Fu XJ, Morisada N, et al. Differential diagnosis of Bartter syndrome, Gitelman syndrome, and pseudo-Bartter/Gitelman syndrome based on clinical characteristics. *Genet Med*. 2016; 18: 180–8.
14. Besouw MTP, Kleta R, Bockenhauer D. Bartter and Gitelman syndromes: questions of class. *Pediatr Nephrol*. 2019. [Epub ahead of print]
15. Mount DB. Thick ascending limb of the loop of Henle. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2014; 9: 1974–86.
16. Roszko KL, Bi RD, Mannstadt M. Autosomal dominant hypocalcemia (hypoparathyroidism) types 1 and 2. *Front Physiol*. 2016; 7: 458.
17. Ashton EJ, Legrand A, Benoit V, Roncelin I, Venisse A, Zennaro M, et al. Simultaneous sequencing of 37 genes identified causative mutations in the majority of children with renal tubulopathies. *Kidney Int*. 2018; 93: 961–7.
18. Mabillard H, Sayer JA. The molecular genetics of Gordon syndrome. *Genes*. 2019; 10: e986.
19. Yakubov R, Ayman A, Kremer AK, Van Den Akker M. One-month-old girl presenting with pseudohypoaldosteronism leading to the diagnosis of CDK13-related disorder: a case report and review of the literature. *J Med Case Rep*. 2019; 13: 1–5.
20. D'Alessandri-Silva C, Carpenter M, Ayoob R, Barcia J, Chishti A, Constantinescu A, et al. Diagnosis, treatment, and outcomes in children with congenital nephrogenic diabetes insipidus: a Pediatric Nephrology Research Consortium Study. *Front Pediatr*. 2020; 7: 550.

Avtor za dopisovanje:

Asist. Martina Filipič, dr. med.

Klinika za pediatrijo, Univerzitetni klinični center Maribor

Enota za pediatrično nefrologijo in arterijsko hipertenzijo

Ljubljanska ulica 5, 2000 Maribor

e-mail: filipic.martina@gmail.com



# PRIZADETOST LEDVIC V SKLOPU NEVROKUTANIH SINDROMOV

## RENAL IMPAIRMENT IN NEUROCUTANEOUS SYNDROMES

Sonja Golob Jančič

Enota za pediatrično nefrologijo in arterijsko hipertenzijo, Klinika za pediatrijo, Univerzitetni klinični center Maribor

### IZVLEČEK

Nevrokutani sindromi – fakomatoze – so raznolika skupina prirojenih bolezni. Večina ima zelo heterogeno klinično sliko, ki se pojavi že v otroštvu. V prispevku podajamo kratek pregled nevrokutanih sindromov, ki jih spremiļja ledvična prizadetost. To so tuberozna skleroza, von Hippel-Lindauov sindrom, nevrobromatoza tipa 1 in Sturge-Webrov sindrom. Podajamo priporočila za spremljanje bolezni in možne načine zdravljenja.

**Ključne besede:** nevrokutani sindrom, ledvice, tuberozna skleroza, Sturge-Webrov sindrom, nevrobromatoza, von Hippel-Lindauov sindrom.

### ABSTRACT

Neurocutaneous syndromes known as phacomatoses are a diverse group of congenital diseases. Most have a very heterogeneous clinical picture that starts in childhood. The article gives a brief overview of neurocutaneous syndromes in which renal impairment occurs. These are tuberous sclerosis, von Hippel Lindau syndrome, neurofibromatosis type 1 and Sturge Weber syndrome. We present recommendations for disease monitoring and possible treatments.

**Key words:** neurocutaneous syndrome, kidneys, tuberous sclerosis, Sturge Weber syndrome, neurofibromatosis, von Hippel Lindau syndrome.

### UVOD

Nevrokutani sindromi, poznani tudi kot fakomatoze, so raznolika skupina prirojenih bolezni z značilnimi nenormalnostmi v razvoju nevrotoderma in včasih mezoderma (1). Ledvice se razvijejo iz intermediarnega mezoderma (2). Večinoma gre za podedovano bolezen, ki lahko nastane tudi z novo mutacijo. Večina nevrokutanih sindromov je zelo heterogenih, saj prizadenejo številne organske sisteme, skoraj vse pa spremiļja povečana verjetnost neoplastičnih tvorb. Najpogosteje so prizadeti koža, oči in osrednji živčni sistem (OŽS), pri nekaterih bolnikih tudi ledvice (1).

Značilnost nevrokutanih sindromov so specifične kožne spremembe, ki so v povezavi z OŽS. Tradicionalno med nevrokutane sindrome uvrščamo nevrobromatozo (NF), tuberozno skleroizo (TS), von Hippel-Lindauov sindrom (VHL), Sturge-Webrov sindrom (SWS) in ataksijo teleangiektozijo (1,3).

Nevrokutani sindromi s klinično pomembnimi spremembami na ledvicah so TS, VHL sindrom, NF tipa I in NF tipa III ter SWS (3).

### TUBEROZNA SKLEROZA

TS (angl. tuberous sclerosis complex, TSC), tudi Bourneville-Pringlova bolezen, je dedni nevrokutani sindrom. Gre za avtosomno dominantno bolezen, ki prizadene približno 1/6.000–10.000 ljudi (4,5). V 85 % primerov gre za mutacijo na enem izmed genov *TSC1* in *TSC2*, ki kodirata beljakovini hamartin in tuberin. *TSC1* se nahaja na 9. kromosomu (9q34), *TSC2* pa na 16. kromosomu (16p13) (6,7). Oba gena sta prisotna v vseh zdravih telesnih tkivih kot tudi v prizadetih tkivih OŽS, ledvic, kože, pljuč in jeter. Fenotipsko se razlika med mutacijama gena ne izrazi, a je bolezen pri bolnikih s prizadetim genom *TSC2* običajno bolj izražena kot pri bolnikih z genom *TSC1*. Tudi več somatskih mutacij *TSC2* nastane sporadično (4). Kompleks tuberin-hamartin (*TSC1-TSC2*) preko znotrajcelične signalne beljakovine RHEB (angl. Ras homolog enriched in brain) zavira delovanje encima z imenom tarča rapamicina pri sesalcih (angl. mammalian target of rapamycin, mTOR), ki je eden od osrednjih znotrajceličnih regulatorjev translacije beljakovin, napredovanja celičnega cikla in odzivanja na celično hipoksijo. Na ta način mutacija teh genov vpliva na regulacijo celične rasti in na proliferacijo (8).

Tabela 1: Prenovljena diagnostična merila za tuberozno sklerozo (9,10).

| <b>A. Genetska merila</b>   |  |
|---|--|
| Prepoznanje znane patogene mutacije gena <i>TSC1</i> ali gena <i>TSC2</i> je zadosten pogoj za diagnozo TS. Patogena mutacija je mutacija, ki jasno inaktivira funkcijo beljakovine <i>TSC1</i> ali <i>TSC2</i> (npr. nesmiselna mutacija), prepreči sintezo beljakovine (npr. večja genomska delecija) ali je drugačno smiselna mutacija, katere vpliv na delovanje beljakovine je bil funkcionalno potrenjen ( <a href="http://www.lovd.nl/TSC1">www.lovd.nl/TSC1</a> , <a href="http://www.lovd/TSC2">www.lovd/TSC2</a> in Hoogeve-Westerveld et al, 2012 in 2013). Druge različice <i>TSC1</i> ali <i>TSC2</i> , katerih učinek na funkcijo ne izpoljuje naštetih meril, niso zadostni razlog za diagnozo TS (10–25 % bolnikov s TS nima mutacije, ki bi jo lahko opredelili s trenutnimi genetskimi testiranjami, normalen rezultat pa ne izključuje diagnoze TS ter ne vpliva na uporabo ostalih diagnostičnih meril pri obravnavi bolnikov s sumom na TS). |  |
| <b>B. Klinična merila</b>   |  |
| <b>Glavna merila</b>  | <b>Pomožna merila</b>  |
| hipomelanotične makule ( $\geq 3$ , najmanj 5 mm v premeru)   | konfetne kožne spremembe   |
| angiofibromi ( $\geq 3$ ) ali frontalni fibrozni plak   | multiple naključno razporejene vdolbinice v zobni sklenini ( $> 3$ ) |
| obnohtni fibromi ( $\geq 2$ )   | fibromi v ustni votlini ( $\geq 2$ )                                 |
| šagrinski plak  | razbarvan plak mrežnice  |
| multipli hamartomi mrežnice   | multiple ledvične ciste  |
| kortikalne displazije*  | neledvični hamartom  |
| subependimalni vozlič (noduli)  |  |
| subependimalni velikocelični astrocitom (SEGA)  |  |
| srčni rabdomiom   |  |
| limfangioleiomiomatoza**  |  |
| angiomiolipomi ( $\geq 2$ )**   |  |

Legenda: \* vključno s tuberi in radialnimi linijami migracije bele možganovine. \*\*če se limfangioleiomiomatoza pojavi skupaj z ledvičnimi angioliopomi, dokončna diagnoza tuberozne skeroze (TS) zahteva tudi prisotnost drugih znakov.

## Klinična slika

Diagnosticiranje je po prenovljenih merilih lahko genetsko ali klinično. Za postavitev klinične diagnoze se opremo na diagnostična merila. Postavitev diagnoze zahteva izpolnjevanje dveh glavnih meril ali enega glavnega merila in dveh pomožnih meril, ki jih navajamo v Tabeli 1 (9).

Klinična slika se s starostjo spreminja, saj so pri različnih starostih prisotni različni klinični znaki. Rabdomiom (benigni srčni tumorji, ki lahko povzročajo motnje ritma) se pojavijo prenatalno in so nam v pomoč pri zgodnjem odkrivanju bolezni, saj naj bi bili prisotni pri kar 90 % prizadetih oseb (11).

Dermatološki znaki bolezni, kot so angiofibromi po obrazu, hipomelanotične makule, obnohtni fibromi in šagrinski plaki, se pojavijo že v otroštvu (12).

V obdobju malčka se pri nekaterih bolnikih že pojavijo značilni infantilni spazmi, v otroštvu pa opažamo tudi druge spremembe v kognitivnem in nevrološkem razvoju, vključno z avtizmom, ki jih uvrščamo med nevropsihiatrične motnje, povezane s TS (13). Glionevralni hamartom oz. kortikalni tuber se razvije pri 80–90 % bolnikov. Podobno

sliko imajo subependimalni noduli, ki se pogosteje razvijejo v obdobju prenatalnega razvoja. Pri 10–15 % so prisotni tudi subependimalni velikocelični astrocitomi (SEGA) (11).

Prizadetost pljuč je pri TS prisotna skoraj izključno pri ženskah, proces pa naj bi pospešil estrogen. Pri približno 26–39 % žensk se razvije značilna slika cistične preobrazbe pljučnega tkiva – limfangioleiomiomatoza (LAM), mnogo manj pogost pa je razvoj več žariščnih mikronodularnih hiperplazij pnevmocitov ali svetloceličnega pljučnega tumorja (4).

## Ledvična prizadetost

Ledvična prizadetost je pri TS prisotna v 48–80 %, in sicer v obliki angiomiolipomov (AML), ledvičnih cist ali ledvičnega karcinoma (14). V nekaterih prispevkih navajajo pogostejo ledvično prizadetost pri ženskah (15). Ledvična prizadetost se lahko prične že v otroštvu, resnost bolezni pa se z odraščanjem stopnjuje ter je glavni vzrok obolenosti in umrljivosti zaradi TS (16,17). Obolenost in umrljivost povzroča kronična ledvična bolezen, ki je posledica kirurške odstranitve s TS povezanih tumorjev ali cist ozziroma akutne krvavitve AML (18).

AML, ledvične ciste in ledvični karcinom so najpogosteje nepravilnosti, ki jih v ledvičnem tkivu najdemo v sklopu TS (12).

AML so benigni tumorji, sestavljeni iz nenormalnih žil ter nezrelih gladkomišičnih in maščobnih celic. Ugotovili so, da sta v vseh celicah AML prizadeta ob alela ali gena *TSC1* ali gena *TSC2*. Zato sklepajo, da vzniknejo iz skupne prekurzorske celice, iz katere celične linije, pa še ni jasno (19). Pojavnost se z leti povečuje. AML so obojestranski in multipli ter večinoma ne povzročajo simptomov, lahko pa z rastjo povzročajo bolečine v ledvenem predelu. Zaradi nenormalne vaskularizacije z anevrizmami so vzrok hudih življenje ogrožajočih krvavitev, kar velja zlasti za AML, večje od 3–4 cm (10). AML se pojavi pri 20 % otrok do starosti 2 let, razširjenost pa se do starosti 10 let poveča na 67 % (14). Rast AML se močno pospeši po 12. letu starosti; pred tem namreč rastejo v povprečju s hitrostjo 2 mm na leto, po 12. letu pa kar 4,5 mm na leto (20). Pri vseh bolnikih s TS – pri velikosti AML > 2 cm oziroma pri otrocih, starejših od 11 let, – priporočajo redne vsakoletne ultrazvočne kontrolne pregledе ledvic z dodatnim magnetnoresonančnim slikanjem (MRI) (21,22). Posebej previdni moramo biti pri AML z nizko vsebnostjo maščobnega tkiva, saj jih težko razlikujemo od ledvičnega karcinoma, kar večinoma zahteva biopsijo (12).

Izražanje signalne poti mTOR je povezano s primarno, s cilijami povezano cistogenezo. Pri ljudeh s TS se pojavijo multiple ciste v 14–32 %. Lahko so tudi posamične in včasih izginejo (15). Pri 2–3 % bolnikov s TS zaradi hkratne prizadetosti gena *PKD1*, ki leži na istem kromosomu kot gen *TSC2* (16p13), nastane avtosomno dominantna policistična bolezen. Policistična bolezen ledvic je pri teh bolnikih običajno hujša in se pojavi prej, saj so ciste vidne že na prenatalnem ultrazvočnem pregledu, otroci pa resno obliko bolezni razvijejo do starosti dveh mesecev (23). Ciste se v sklopu TS lahko pojavi v obliki kortikalnih mikrocist (ki jih težje vidimo z ultrazvokom in so vidne samo z MRI), fokalne cistične bolezni ledvic, kortikalne cistične bolezni ledvic (omejene na ledvični kortex), kolumni Bertini, ali multicistične ledvične bolezni, pri katerih so ciste raznolike in razprtene po kortexu in meduli, ledvice pa imajo porušeno kortikomedularno diferenciacijo.

Ledvični karcinom se pri bolnikih s TS pojavi v 2–4 %, pogosteje pri ženskah (24,25). Tveganje ledvičnega karcinoma je pri ljudeh s TS sicer enako kot pri splošni populaciji, a se pojavi že v starosti 30 let, kar je v povprečju 25 let prej kot pri splošni populaciji. Običajno najdemo hkrati več vrst različnih oblik ledvičnega karcinoma: svetlocelični, papilarni in kromofobni (10). Razlikovanje od AML z nizko vsebnostjo maščob je še vedno problematično,

saj se razlikujejo samo po imunohistokemijskem barvanju na beljakovino PAX8 (angl. paired-box gene 8), karbonski anhidrazi in pomanjkanju barvanja na HMB-45 (angl. Human Melanoma Black 45). Ledvične karcinome pri bolnikih z TS zaradi rednega slikovnega presejanja bolnikov odkrijemo že v zgodnji fazi, zato je prva izbira zdravljenja delna odstranitev ledvice z ohranitvijo funkcije. Ledvični karcinomi rastejo počasi, a lahko tudi zasevajo (12).

### Zdravljenje

Zdravljenje TS je do nedavnega potekalo simptomatsko. Usmerjeno je v preprečevanje zapletov in izboljšanje kakovosti življenja bolnikov. V primeru epileptičnih napadov zaplete preprečujemo s protiepileptičnimi zdravili. V primeru refraktarne epilepsije ali rasti SEGA z razvojem hidrocefala je možno operativno nevrokirurško zdravljenje. Težava, povezana s kirurškim zdravljenjem, je težka dostopnost sprememb, zato je poseg lahko nevaren. Pri akutni krvavitvi zaradi razpoka AML ali zaradi nevarne rasti AML (> 4 cm) s tveganjem krvavitve lahko opravimo embolizacijo ali delno odstranitev ledvice. Kožne spremembe niso nevarne, a so moteče. Učinkovito jih lahko odstranimo z laserskim posegom, vendar se lahko znova pojavijo. Velik del pozornosti posvečamo nadzorovanju vedenjskih sprememb (26).

V zadnjih 30 letih se je bistveno povečalo poznavanje patogeneze in zdravljenja TS s specifičnimi zdravili. Z odkritjem mehanizma delovanja signalnih poti mTOR in zavedanjem, da kompleks tuberin-hamartin inhibira signalno pot mTOR, so se pričele klinične raziskave z inhibitorji kompleksa mTOR – sprva s sirolimusom (rapamicinom), kasneje tudi z drugimi zaviralci mTOR (rapalogi), kot je everolimus. Slednje že uporabljajo za zdravljenje SEGA, AML, kožnih sprememb, epilepsije in LAM (12).

Za zdravljenje AML, ki ne povzročajo simptomov in so večji od 3 cm, priporočajo everolimus, saj so izsledki raziskav pokazali zmanjšanje volumna AML za 50 % pri odraslih in za 42 % pri otrocih (27). Najpogosteji (> 15 %) neželeni učinki zdravljenja z everolimusem so ustne razjede in stomatitis, nazofaringitis, konvulzije, povišana telesna temperatura, slabost, bruhanje, kožni izpuščaj, glavobol, oslabelost, kašelj, driska, hiperholisterolemija, vnetje zgornjih dihal in sečil, redkeje neinfektivni pneumonitis. Everolimus lahko povzroči tudi proteinurijo in slabšanje ledvičnega delovanja (26,27). Selektivna arterijska embolizacija AML upočasni njihovo rast in ohrani ledvično funkcijo, a ob dostopnosti inhibitorjev mTOR ni več zdravljenje izbire. Elektivna embolizacija je bolj ugodna od urgentne, a zahteva ponavljanje na 7–11 let, zaradi hitrejše ponovne rasti pogosteje pri bolnikih, mlajših od 18 let (28).

Tabela 2: Protokol obravnave bolnikov s tuberozno sklerozo. Povzeto po (9,10).

| Preiskava                    | Ob odkritju | Spremljanje   | Opombe  |
|------------------------------|-------------|---|---|
| genetika                     |             | /   | ob nejasni diagnozi ali v sklopu družinskega svetovanja                     |
| MRI možganov                 |             | MRI glave na 1–3 leta pri asimptomatskih bolnikih, mlajših od 25 let, za opazovanje morebitnih novih SEGA | ob velikih ali simptomatskih SEGA pogosteje                                 |
| nevropsihiatrično testiranje |             | nevropsihološko testiranje pri razvojnih mejnikih   |   |
| EEG                          |             | rutinski EEG pri bolnikih z znano epilepsijo  | po potrebi video EEG  |
| MRI trebuha                  |             | na 1–3 leta za oceno napredovanja angiomiolipoma ali ledvične cistične bolezni                            | pogosteje pri starosti > 11 let, rastočih > 2 cm na leto in pri > 5 lezijah |
| UZ ledvic                    |             | enkrat letno  | če ni MRI trebuha   |
| ocena hipertenzije           |             | enkrat letno  |   |
| ocena ledvične funkcije      |             | enkrat letno  |   |
| ocena pljučne funkcije       |             | enkrat letno  |   |
| HRCT pljuč                   | /           | po potrebi  | pri slabši funkciji ali ženskah > 18 let, pri simptomatskih bolnikih        |
| dermatološki pregled         |             | enkrat letno  |   |
| zobozdravstveni pregled      |             | enkrat letno  |   |
| ortopan                      | /           | enkrat do 7. leta   |   |
| UZ srca                      |             | na 1–3 leta pri asimptomatskih pediatričnih bolnikih do umika rabdomima                                   |   |
| EKG                          |             | na 3–5 let pri asimptomatskih bolnikih  |   |
| okulistični pregled          |             | enkrat letno  |   |

Legenda: MRI – magnetna resonanca; UZ – ultrazvok; EEG – elektroencefalogram; HRCT – računalniška tomografija z visoko ločljivostjo; EKG – elektrokardiogram; SEGA – subependimalni velikocelični astrocitom.

Zdravljenje cističnih bolezni ledvic v sklopu TS je podporno. Spremljati moramo vrednost krvnega tlaka in povišan krvni tlak zdraviti, najbolje z inhibitorji angiotenzinske konvertaze ali inhibitorji angiotenzinskih receptorjev (29). Obstaja majhno upanje, da se bodo majhne ciste odzvale na zdravljenje z inhibitorji mTOR (30). Učinek everolimusa na ledvične karcinome zaenkrat ni jasen.

Everolimus in drugi rapalogi imajo primarno citostatično delovanje, zato po prenehanju zdravljenja tumorji ponovno zrastejo. Več raziskav je usmerjenih v bolj učinkovite specifične načine zdravljenja posledic tuberozne skleroze, ki bi povzročili lizo celic in ne le upočasnili njihovo rast. Nove skupine zdravil tako cilijo na presnovno ranljivost celic, ki jim primanjkuje kompleksa tuberin-hamartin, na spremenjeno presnovo maščob in na spremenjen odziv na celični stres, povečujejo avtofagijo in delujejo na spremenjeno mikrookolje tumorjev (31). Tako so v

preizkušanju kombinacije že znanih zdravil, kot so statini (simvastatin, atorvastatin), inhibitorji ciklooksigenaze (aspirin, celekoksib), imunosupresivna zdravila (mizoribin), tetraklini, antimalariki in drugi (12).

Kronična ledvična bolezen pri 41 % bolnikov s TS nastopi pri približno 50. letu starosti (29). Osnovni dejavnik tveganja pri bolnikih z zmanjšano ledvično funkcijo je prezgodnja srčno-žilna bolezen, ki običajno nastopi pred končno odpovedjo ledvic (32). Zato je ključno optimiziranje srčno-žilnih dejavnikov tveganja. Vzroki zmanjšanega ledvičnega delovanja so tudi akutne krvavitve zaradi angiomiolipomov ter izguba zdravega parenhima zaradi delnih odstranitev, embolizacij, cist in povišanega krvnega tlaka. Poskrbeti moramo za redno spremljanje krvnega tlaka in zdravljenje hipertenzije glede na standardne ciljne vrednosti krvnega tlaka 130/80 mmHg za odrasle ter glede na starost in višino pri otrocih (33). Priporočajo zdravljenje z inhibitorji

angiotenzinske konvertaze ali inhibitorji angiotenzinskih receptorjev, ki ugodno vplivajo na ledvične ciste v sklopu TS in jih lahko jemljemo hkrati z inhibitorji mTOR (34).

Napredovanje ledvične bolezni pri bolnikih s TS se s časom spreminja, zato mednarodna priporočila za diagnosticiranje in spremeljanje bolezni ob postavitvi diagnoze za ugotavljanje AML, cist ali ledvičnega karcinoma svetujejo MRI trebuha in vsakoletno ultrazvočno spremeljanje ledvic, pogosteje pri bolnikih, mlajših od 11 let, pri spremembah, ki zrastejo več kot 2 cm na leto, in ob prisotnosti več kot petih ledvičnih lezij (22,35). Pomembni ukrepi so tudi letna ocena ledvične funkcije, izmera glomerulne filtracije in spremeljanje krvnega tlaka. Priporočila za spremeljanje bolnikov s TS, ki jih uporabljamo pri nas, prikazujemo v Tabeli 2.

Glede na novejše terapevtske možnosti za zdravljenje TS in z njim povezane ledvične prizadetosti je prihodnost teh bolnikov nekoliko svetlejša.

## VON HIPPEL-LINDAUOV SINDROM

VHL sindrom je dedna večsistemská bolezen, za katero je značilna napaka v rasti žil in pojav majhnih vozličev krvnih kapilar (angiomi ali hemangioblastomi), ki se lahko razvijejo v mrežnici, določenih področjih možganov, hrbtnači, nadledvičnih žlezah in drugih delih telesa. Prisotna je lahko tudi policitemija (36). Pojavnost VHL je 1/39.000–91.000. Prvi simptomi se pojavijo v drugem desetletju, polno penetrancu pa doseže do starosti 60 let (37). Pričakovana življenska doba je nižja in naj bi bila 49 let, umrljivost pa je največja na račun hemangioblastomov OŽS (41–60 %) in ledvičnega karcinoma (27–47 %) (37,38).

Gen za VHL se nahaja na kromosому 3, mutacija pa povzroči inaktivacijo proteina VHL, zato pride do prekomernega nastajanja številnih rastnih faktorjev. To povzroči povečano celično rast in proliferacijo drobnega žilja (39).

Klinična slika je odvisna od prizadetega predela in se lahko kaže z nevrološkimi izpadi ali okvarami, izgubo vida, glavoboli, povišanim krvnim tlakom ter palpitacijami in napadi anksioznosti.

Po veljavnih kliničnih diagnostičnih merilih moramo za potrditev VHL sindroma ob potrjeni družinski anamnezi pri ogroženem sorodniku najti en tumor, značilen za VHL (npr. hemangioblastom mrežnice ali OŽS). Ker se tumorji, značilni za sindrom VHL, lahko pojavljajo tudi sporadično, moramo za natančnejšo opredelitev sindroma VHL pri posamezniku, ki ne izhaja iz dokazano ogrožene družine, najti dva tumorja (npr. dva hemangioblastoma ali hemangioblastom in viscerálni tumor) (40).

Sindrom klinično delimo na VHL tipa 1 in VHL tipa 2. Pri

prvem je verjetnost za feokromocitom majhna, pri VHL tipa 2 pa znaša kar 40–60 % (41). VHL tipa 2 razdelimo na tri podtipe, izmed katerih je najpogostejši v Evropi in tudi najbolj obremenjen z ledvičnim karcinomom VHL tipa 2b. Na ledvicah se dodatno lahko pojavijo še cistadenomi.

Ciste se pri VHL pojavljajo v več organih. Na ledvicah so večinoma solitarne in asimptomatske ter so prisotne pri 15 % bolnikov. Če so ciste kompleksne, jih moramo pozorno spremljati, saj gre lahko za ledvični karcinom, kar sicer ni posebej pogosto, a se kljub vsemu lahko pojavi že v otroštvu (42,43).

Ledvični karcinom ima svetlocelično obliko in je pomemben vzrok smrti bolnikov z VHL sindromom. Pojavnost je različna glede na podtip bolezni, najpogosteje pa sprembla VHL tipa 1 in VHL tipa 2b, pri katerih je tveganje do 70 % (37). Povprečna starost ob postavitvi diagnoze je 40 let, lahko pa se pojavi že po 16. letu (44). Dokler ne zaseva, je klinično nem, ob zasevanju pa je potrebna radikalna nefrektomija. Če ga diagnosticiramo v zgodnjih fazah rasti, ga lahko spremljamo. Ko doseže velikost 3 cm, ga odstranimo z resekcijo, ki ohranja ledvično tkivo; verjetnost zasevanja je minimalna (45).

Bolnike z VHL sindromom je zato smiselno redno spremljati. Pri otrocih z VHL se priporočajo redni preventivni letni pregledi očesnega ozadja vse od rojstva, od starosti 8. let pa tudi redne letne meritve krvnega tlaka, ultrazvočno spremeljanje trebuha in zbiranje 24-urnega urina za določanje kateholaminov v urinu. Na tri leta se priporočajo tudi MRI OŽS in trebuha (44). Zdravljenje je zaenkrat zgolj kirurško.

## NEVROFIBROMATOZA TIPA 1

NF je dedna bolezen z motnjami v razvoju živcev, mišic, kosti in kože. Deduje se avtosomno dominantno, mutacije pa lahko nastanejo tudi *de novo*. Ocenjujejo, da je novonastalih mutacij 30–50 % (46). Tumorji pri NF rastejo iz podpornih celic živcev z mielinskim ovojem iz tanke maščobne membrane, ki obdajajo, izolirajo in varujejo živce (46).

Med NF uvrščamo tri tipe bolezni – NF tipa 1, NF tipa 2 in švanomatozo.

Pri nevrotfibromatozi tipa 1 (NF1), ki je daleč najpogostejša, so kožni znaki pege barve bele kave (lahko prisotne že ob rojstvu, 97 % bolnikov jih ima 5 ali > 20), subkutani in pleksiformni nevrotfibromi v poteku perifernih živcev (pri otrocih po 10. letu), spremembe na kosteh v obliki razredčenja gostote kosti, skolioze (pri 17 % bolnikov) in tumorji. Pojavljajo se tudi tumorji v možganih (npr. optični gliom), tumorji srca in ledvic, zaostajanje v rasti, prezgodnja

in prepozna puberteta, epilepsija in včasih blažja umska prizadetost. V šarenici so majhni tumorji, Lischevi vozliči, ki se lahko pri 2–4 % odraslih oseb maligno preobrazijo. Nevrofibromatoza 1 se deduje avtosomno dominantno s skoraj popolno penetranco. Pojavnost je 1:3.000 (47).

Gen za NF tipa 1 je na kromosому 17 blizu centromere. Genski produkt je *nevrofibromin* in v normalnih okoliščinah deluje kot supresor onkogena RAS (angl. rat sarcoma). Mutacije nevrofibromina v celicah okvarijo to funkcijo, zato pride do aktivacije onkogena RAS s kliničnim nevrofibromom.

Pri NF tipa 1 se ledvična prizadetost pojavlja predvsem na račun žilnih malformacij, ki nastanejo zaradi hiperplazije medije in intime žil. NF vaskulopatija lahko prizadene žile vseh velikosti. Najpogosteje se pojavlja zožitev ledvičnih arterij, ki povzroča ledvičnožilno hipertenzijo. Tipično so spremembe bliže aorti, medtem ko so pri fibromuskularni displaziji bliže hilusu ledvice (3,47). Hipertenzija v otroštvu in adolescenci je bolj razširjena pri bolnikih z NF tipa 1 (48). Ob tem moramo pomisliti tudi na druge vzroke hipertenzije, npr. druge žilne malformacije (aortna zožitev, koarktacija aorte) in druge klinične manifestacije NF, kot je feokromocitom. Priporočamo spremeljanje krvnega tlaka in ob diagnosticiranju tudi dopplersko preiskavo ledvičnih žil, ultrazvočno preiskavo aorte in srca, magnetnoresonančno angiografijo ter pregled 24-urnega urina na prisotnost kateholaminov (47).

Pri bolnikih z NF je v splošnem večja verjetnost tumorskih rasti, zlasti nevroloških tumorjev, in tudi večja pojavnost Wilmsovega tumorja (3).

Zdravljenje NF je ob prisotnosti tumorjev kirurško. Optične gliome zdravimo z biološkimi zdravili, kot so inhibitorji mTOR in inhibitorji mitogen aktivirane proteinske kinaze (angl. mitogen-activated protein kinase, MAPK), ki so trenutno v fazi preizkušanja. Zdravila, ki vplivajo na angiogenezo tumorja, npr. bevacizumab, so se pri zdravljenju refraktornih optičnih gliomov izkazala kot delno uspešna (49).

Za ledvično prizadetost so pomembni redno letno spremeljanje vrednosti krvnega tlaka, zdravljenje z zdravili in diagnosticiranje morebitne ledvičnožilne hipertenzije z vstavitvijo stenta na predelih zožitev ledvičnega žilja (3,47).

## STURGE-WEBROV SINDROM

SWS ali encefalotrigeminalna angiomyoza je redka bolezen s pogostostjo 1/20.000–50.000 rojstev (50). Pojavlja se spontano. Nedavno so ugotovili, da nastane zaradi mozaične somatske mutacije (51). Klinične manifestacije so prisotne na koži, očeh in osrednjem živčevju, odvisno od obsežnosti motnje, saj gre za motnjo vaskulogeneze v zgodnjem razvoju zarodka (1). Osnovo klinične slike predstavlja kavernozni hemangiom na koži v področju inervacije trigeminusa (*nevus flammeus* ali ognjeno znamenje), praviloma na eni strani, s podobnim hemangiomom na možganskih ovojnicih. Nevrološki simptomi obsegajo duševno zaostalost različne stopnje, hemiparezo kontralateralne strani, hude epileptične napade in glavkom očesa. Epileptični napadi se lahko pojavijo v prvem letu starosti. Pri diagnosticiraju znotrajlobanjskih sprememb si pomagamo z MRI. Zdravljenje obsega lasersko zdravljenje kožnih sprememb, protiepileptična zdravila in kirurško ali medicinsko zdravljenje glavkoma (52).

Hemangiomi ledvic in sečil sodijo v sklop ledvične prizadetosti pri SWS. Večinoma so solitarni in povzročajo hematurijo. Ker so majhni, jih težko diagnosticiramo. Lahko jih endoskopsko kavteriziramo ali odstranimo z laserjem. Redko se pojavljajo masivne krvavitve, ki zahtevajo delno nefrektomijo, ali pa se hemangiomi pojavijo kot masa v področju perineja skupaj z drugimi žilnimi nenormalnostmi. Izida glede ledvične prizadetosti ne poznamo (3).

Napoved izida bolezni je odvisna od obsega prizadetosti in starosti ob pojavu simptomov (52).

## ZAKLJUČEK

Nevrokutani sindromi imajo zelo raznolike simptome, ki se lahko pričnejo pojavljati že v otroštvu. Pri nekaterih je prizadetost ledvic glavni vzrok obolenosti in umrljivosti, pri drugih pa redkost, ki lahko pomeni maligni tumor. Redno sledenje, spremeljanje klinične slike in preventivno delovanje lahko pomagajo pri preprečevanju ledvične prizadetosti oziroma pri pravočasnem odkrivanju in izboljšanju ledvičnega zdravja.

**LITERATURA**

1. Klar N, Cohen B, Lin DDM. Chapter 27. Neurocutaneous syndromes. In: Masdeu JC, González RG, eds. *Handbook clinical neurology*. Amsterdam: Elsevier; 2016. p. 565–89.
2. Petrović D. Razvoj sečil. Med Razgl. 2000; 39: 281–8.
3. Khan GA, Melman A, Bank N. Renal involvement in neurocutaneous syndromes. *J Am Soc Nephrol*. 1995; 5: 1411–7.
4. Curatolo P, Bombardieri R, Jozwiak S. Tuberous sclerosis. *Lancet*. 2008; 372: 657–68.
5. Crino PB, Nathanson KL, Henske EP. The tuberous sclerosis complex. *N Engl J Med*. 2006; 355: 1345–56.
6. Van Slegtenhorst M, de Hoogt R, Hermans C, Nellist M, Janssen B, Verhoef S, et al. Identification of the tuberous sclerosis gene TSC1 on chromosome 9q34. *Science*. 1997; 277: 805–8.
7. European Chromosome 16 Tuberous Sclerosis Consortium. Identification and characterization of the tuberous sclerosis gene on chromosome 16. *Cell*. 1993; 75: 1305–15.
8. Budde K, Gaedeke J. Tuberous sclerosis complex-associated angiomyolipomas: focus on mTOR inhibition. *Am J Kidney Dis*. 2012; 59: 276–83.
9. Northrup H, Krueger DA; International tuberous sclerosis complex consensus group. Tuberous sclerosis complex diagnostic criteria update: recommendations of the 2012 international tuberous sclerosis complex consensus conference. *Pediatr Neurol*. 2013; 49: 243–54.
10. Jerman A. Tuberozna skleroza. *Zdr Vestn*. 2014; 83: 342–51.
11. Henske EP, Józwiak S, Kingswood JC, Sampson JR, Thiele EA. Tuberous sclerosis complex. *Nat Rev Dis Primers*. 2016; 2: 16035.
12. Lam HC, Siroky BJ, Henske EP. Renal disease in tuberous sclerosis complex: pathogenesis and therapy. *Nat Rev Nephrol*. 2018; 14: 704–16.
13. de Vries PJ, Whittemore VH, Lecleuzio L, Byars AW, Dunn D, Ess KC, et al. Tuberous sclerosis associated neuropsychiatric disorders (TAND) and the TAND checklist. *Pediatr Neurol*. 2015; 52: 25–35.
14. Ewalt DH, Sheffield E, Sparagana SP, Delgado MR, Roach ES. Renal lesion growth in children with tuberous sclerosis complex. *J Urol*. 1998; 160: 141–5.
15. Rakowski SK, Winterkorn EB, Paul E, Steele DJR, Halpern EF, Thiele EA. Renal manifestations of tuberous sclerosis complex: incidence, prognosis, and predictive factors. *Kidney Int*. 2006; 70: 1777–82.
16. Shepherd CW, Gomez MR, Lie JT, Crowson CS. Causes of death in patients with tuberous sclerosis. *Mayo Clin Proc*. 1991; 66: 792–6.
17. Eijkemans MJ, van der Wal W, Reijnders LJ, Roes KC, van Waalwijk van Doorn-Khosrovanji SB, Pelletier C, et al. Long-term follow-up assessing renal angiomyolipoma treatment patterns, morbidity, and mortality: an observational study in tuberous sclerosis complex patients in the Netherlands. *Am J Kidney Dis*. 2015; 66: 638–45.
18. Amin S, Lux A, Calder N, Laugherne M, Osborne J, O'Callaghan F. Causes of mortality in individuals with tuberous sclerosis complex. *Dev Med Child Neurol*. 2017; 59: 612–7.
19. Henske EP, Scheithauer BW, Short MP, Wollmann R, Nahmias J, Hornigold N, et al. Allelic loss is frequent in tuberous sclerosis kidney lesions but rare in brain lesions. *Am J Hum Genet*. 1996; 59: 400–6.
20. Robert A, Leroy V, Riquet A, Gogneaux L, Boutry N, Avni FE. Renal involvement in tuberous sclerosis complex with emphasis on cystic lesions. *Radiol Med*. 2016; 121: 402–8.
21. Warncke JC, Brodie KE, Grantham EC, Catarinicchia SP, Tong S, Kondo KL, et al. Pediatric renal angiomyolipomas in tuberous sclerosis complex. *J Urol*. 2017; 197: 500–6.
22. Krueger DA, Northrup H; International tuberous sclerosis complex consensus group. Tuberous sclerosis complex surveillance and management: recommendations of the 2012 international tuberous sclerosis complex consensus conference. *Pediatr Neurol*. 2013; 49: 255–65.
23. Bissler JJ. Cystic kidney diseases associated with increased cancer risk: tuberous sclerosis complex, von Hippel Lindau, and Birt Hogg Dubé. In: Cowley BDJr, Bissler JJ, eds. *Polycystic kidney disease: translating mechanisms into therapy*. New York: Springer; 2018. p. 51–66.
24. Björnsson J, Short MP, Kwiatkowski DJ, Henske EP. Tuberous sclerosis-associated renal cell carcinoma: clinical, pathological, and genetic features. *Am J Pathol*. 1996; 149: 1201–8.
25. Al-Saleem T, Wessner LL, Scheithauer BW, Patterson K, Roach ES, Dreyer SJ, et al. Malignant tumors of the kidney, brain, and soft tissues in children and young adults with the tuberous sclerosis complex. *Cancer*. 1998; 83: 2208–16.
26. French JA, Lawson JA, Yapici Z, Ikeda H, Polster T, Nababout R, et al. Adjunctive everolimus therapy for treatment-resistant focal-onset seizures associated with tuberous sclerosis (EXIST-3): a phase 3, randomised, double-blind, placebo-controlled study. *Lancet*. 2016; 388: 2153–63.
27. Bissler JJ, Kingswood JC, Radzikowska E, Zonnenberg BA, Frost M, Belousova E, et al. Everolimus for angiomyolipoma associated with tuberous sclerosis complex or sporadic lymphangioleiomyomatosis (EXIST-2): a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2013; 381: 817–24.
28. Sheth RA, Feldman AS, Paul E, Thiele EA, Walker TG. Sporadic versus tuberous sclerosis complex-associated angiomyolipomas: predictors for long-term outcomes following transcatheter embolization. *J Vasc Interv Radiol*. 2016; 27: 1542–9.
29. Bissler JJ, Christopher Kingswood J. Renal manifestation of tuberous sclerosis complex. *Am J Med Genet*. 2018; 178: 338–47.
30. Siroky BJ, Towbin AJ, Trout AT, Schäfer H, Thamann AR, Agricola KD, et al. Improvement in renal cystic disease of tuberous sclerosis complex after treatment with mammalian target of rapamycin inhibitor. *J Pediatr*. 2017; 187: 318–22.
31. Choo AY, Kim SG, Vander Heiden MG, Mahoney SJ, Vu H, Yoon SO, et al. Glucose addiction of TSC null cells is caused by failed mTORC1-dependent balancing of metabolic demand with supply. *Mol Cell*. 2010; 38: 487–99.
32. Go AS, Chertow GM, Fan D, McCulloch CE, Hsu C. Chronic kidney disease and the risks of death, cardiovascular events, and hospitalization. *N Engl J Med*. 2004; 351: 1296–305.
33. Flynn JT, Kaelber DC, Baker-Smith CM, Blowey D, Carroll AE, Daniels SR, et al. Clinical practice guideline for screening and management of high blood pressure in children and adolescents. *Pediatrics*. 2018; 140 (3).
34. Davies M, Saxena A, Kingswood JC. Management of everolimus-associated adverse events in patients with tuberous sclerosis complex: a practical guide. *Orphanet J Rare Dis*. 2017; 12: 35.
35. Kingswood JC, Bissler JJ, Budde K, Hulbert J, Guay-Woodford L, Sampson JR, et al. Review of the tuberous sclerosis renal guidelines from the 2012 consensus conference: current data and future study. *Nephron*. 2016; 134: 51–8.
36. Ben-Skowronek I, Kozaczuk S. Von Hippel-Lindau syndrome. *Horm Res Paediatr*. 2015; 84: 145–52.
37. Maher ER, Yates JR, Harries R, Benjamin C, Harris R, Moore AT, et al. Clinical features and natural history of von Hippel-Lindau disease. *Q J Med*. 1990; 77: 1151–63.
38. Binderup MLM. Von Hippel-Lindau disease: diagnosis and factors influencing disease outcome. *Dan Med J*. 2018; 65: B5461.
39. Shuin T, Yamasaki I, Tamura K, Okuda H, Furihata M, Ashida S. Von Hippel-Lindau disease: molecular pathological basis, clinical criteria, genetic testing, clinical features of tumors and treatment. *Jpn J Clin Oncol*. 2006; 36: 337–43.
40. Melmon KL, Rosen SW. Lindau's disease: review of the literature and study of a large kindred. *Am J Med*. 1964; 36: 595–617.
41. Lefebvre M, Foulkes WD. Pheochromocytoma and paraganglioma syndromes: genetics and management update. *Curr Oncol*. 2014; 21: e8–17.

42. Nicolaj D, Vogel-Kerebyn C, van den Bergh R, Steeno OP. Bilateral epididymal cysts as the first clinical manifestation of von Hippel-Lindau-disease. A case report. *Andrologia*. 1979; 11: 234–5.
43. Raboudi M, Khiari R, Dridi M, Taktak T, Ghazzi S, Ben Rais N. Von Hippel Lindau disease revealed by bilateral renal tumor. *Tunis Med*. 2018; 96: 462–4.
44. Maher ER, Neumann HP, Richard S. Von Hippel-Lindau disease: a clinical and scientific review. *Eur J Hum Genet*. 2011; 19: 617–23.
45. Poulsen MLM, Gimsing S, Kosteljanetz M, Møller HU, Brandt CA, Thomsen C, et al. Von Hippel-Lindau disease: surveillance strategy for endolymphatic sac tumors. *Genet Med*. 2011; 13: 1032–41.
46. Korf BR. Neurofibromatosis. In: Dulac O, Lassonde M, Sarnat HB, eds. *Handbook clinical neurology*. Amsterdam: Elsevier; 2013. p. 333–40.
47. Miller DT, Freedenberg D, Schorry E, Ullrich NJ, Viskochil D, Korf BR; Council on Genetics; American College of Medical Genetics and Genomics. Health supervision for children with neurofibromatosis type 1. *Pediatrics*. 2019; 143 (5).
48. Dubov T, Toledano-Alhadef H, Chernin G, Constantini S, Cleper R, Ben-Shachar S. High prevalence of elevated blood pressure among children with neurofibromatosis type 1. *Pediatr Nephrol*. 2016; 31: 131–6.
49. Packer RJ, Jakacki R, Horn M, Rood B, Vezina G, MacDonald T, et al. Objective response of multiply recurrent low-grade gliomas to bevacizumab and irinotecan. *Pediatr Blood Cancer*. 2009; 52: 791–5.
50. Comi AM. Update on Sturge–Weber syndrome: diagnosis, treatment, quantitative measures, and controversies. *Lymphat Res Biol*. 2007; 5: 257–64.
51. Shirley MD, Tang H, Gallione CJ, Baugher JD, Frelin LP, Cohen B, et al. Sturge-Weber syndrome and port-wine stains caused by somatic mutation in GNAQ. *N Engl J Med*. 2013; 368: 1971–9.
52. Higueros E, Roe E, Granell E, Baselga E. Sturge-Weber syndrome: a review. *Actas Dermosifiliogr*. 2017; 108: 407–17.

Avtor za dopisovanje:

Asist. Sonja Golob Jančič, dr. med.

Klinika za pediatrijo, Univerzitetni klinični center Maribor

Enota za pediatrično nefrologijo in arterijsko hipertenzijo

Ljubljanska ulica 5, 2000 Maribor

e-mail: sonja.golob.jancic@gmail.com

# DEDNE CISTIČNE BOLEZNI LEDVIC

## HEREDITARY CYSTIC RENAL DISORDERS

Mladen Crnobrnja

Enota za pediatrično intenzivno nego in terapijo, Enota za pediatrično nefrologijo in arterijsko hipertenzijo, Klinika za pediatrijo, Univerzitetni klinični center Maribor

### IZVLEČEK

Dedne cistične bolezni ledvic so redka in heterogena skupina ledvičnih bolezni ter pomemben vzrok kronične ledvične bolezni in odpovedi ledvic pri otrocih. Pojavijo se lahko kadar koli, že intrauterino in vse do odraslosti. V osnovi jih delimo na a) ciliopatije, ki obsegajo avtosomno dominantno policistično bolezen ledvic, avtosomno recesivno policistično bolezen ledvic, nefronoftizo in avtosomno dominantno tubulointersticijsko bolezen ledvic; b) cistične displazije, kot sta multicistična displastična ledvica in nefropatija HNF-1 $\beta$ , ter c) ciste v sklopu sistemskih sindromov (npr. fakomatoze, ki vključujejo tuberozno sklerozo in von Hippel-Lindauov sindrom). Osrednjo vlogo pri diagnostični obravnavi ima slikovno diagnosticiranje. Metoda izbire je ultrazvočna preiskava; poleg ledvic moramo namreč pregledati še ostale trebušne organe, saj so lahko prizadeti tudi jetra in trebušna slinavka. Poleg ultrazvočne preiskave ima pri diagnosticirjanju otroških cističnih nefropatij pomembno vlogo tudi genetsko testiranje. Zdravljenje dednih cističnih bolezni ledvic je večinoma podporno.

**Ključne besede:** ciliopatije, cistična displazija, ciste pri sistemskih sindromih, genetika, otrok.

### UVOD

Dedne cistične bolezni ledvic (DCBL) so redke bolezni ledvic, a pomemben vzrok kronične ledvične bolezni (KLB) in odpovedi pri otrocih. Spekter dedovanja sega od klasičnega dedovanja po Mendlovinih zakonih (avtosomno recesivna policistična bolezen ledvic, ARPKD) do sporadičnih mutacij (multicistična displastična ledvica, MCDK). V osnovi DCBL razdelimo na ciliopatije (ARPKD in avtosomno dominantna policistična bolezen ledvic, nefronoftiza z različicami, avtosomno dominatna tubulointersticijska bolezen ledvic), cistične displazije (MCDK, HNF-1 $\beta$  nefropatija) in na ciste v sklopu sindromov (tuberozna sklerozna, von Hippel-Lindauov sindrom). Razvojno lahko nastanek DCBL delimo na dva načina (1). Pri klasičnih policističnih boleznih oz. ciliopatijah nefrogeneza poteka normalno, nato

### ABSTRACT

Hereditary cystic renal disorders (HCRD) are a rare and heterogeneous group of kidney disease and an important cause of chronic kidney failure in childhood. They may occur at any time, either in fetus or adults. There are three main categories of HCRD a) ciliopathies, comprising autosomal dominant polycystic kidney disease, autosomal recessive polycystic kidney disease, nephronophtisis, autosomal dominant tubulointerstitial kidney disease, b) cystic dysplasia comprising multicystic dysplastic kidney and HNF-1 $\beta$  nephropathy and c) cysts in systemic syndromes like phakomatoses, involving tuberous sclerosis and von Hippel Lindau syndrome. Imaging plays a central role in diagnostic work-up, with ultrasound representing a method of choice where in addition to kidneys other abdominal organs need to be examined as well, as the liver or pancreas may also be affected. In addition to ultrasound, genetic testing also plays an important role in the diagnosis of childhood cystic nephropathy. Treatment of HCRD is mostly supportive.

**Key words:** ciliopathies, cystic dysplasia, cysts in systemic syndromes, genetics, child.

pa – odvisno od genetske napake – pride do razvoja cist na enem ali več segmentih nefrona. Pri cističnih displastičnih boleznih nastopi okvara že med nefrogeno ter se odraži v primitivnem nefronu z neorganiziranimi in slabo diferenciranimi zbiralcji.

Ciste pri DCBL izvirajo iz ledvičnih tubulov. Pri njihovem nastanku igra pomembno vlogo disfunkcija cilij, dokončno vlogo v končnem fenotipu cistične bolezni ledvic pa določajo tudi ostali celični mehanizmi.

DCBL navadno ugotavljamo in spremljamo z ultrazvočno preiskavo, ki je v zgodnji fazi lahko še normalna. Začetna sprememba, ki jo opazimo, je hiperehogen parenhim (2), medtem ko se ciste navadno razvijejo šele kasneje oziroma jih v nekaterih primerih sploh ne zaznamo. Ultrazvočno moramo pregledati vse trebušne organe, saj DCBL

prizadenejo tudi jetra in trebušno slinavko. Poleg slikovnega diagnosticiranja ima pri določanju večine otroških cističnih nefropatij pomembno vlogo tudi genetsko testiranje. Trenutno lahko prepoznamo monogensko bolezen pri 50–70 % otrok z dvema ali več ledvičnimi cistami in/ali z zvišano ehogenostjo parenhima (2).

V prispevku predstavljamo patogenezo, klinično sliko, diagnosticiranje in zdravljenje najpogostejših dednih cističnih bolezni ledvic.

## POLICISTIČNE BOLEZNI LEDVIC

### **Avtosomno dominantna policistična bolezen ledvic (ADPKD)**

ADPKD je s pojavnostjo 1/400–1000 rojstev najpogostejša dedna bolezen ledvic. Deduje se autosomno dominantno – če je nosilec mutacije eden izmed staršev, je verjetnost bolezni pri otroku 50 %. Pri 5–15 % bolnikov se bolezen pojavi sporadično. V 85 % gre za mutacijo gena za policistin 1 (*PKD 1*), ki se nahaja na 16. kromosomu, redkeje za okvaro v genu za policistin 2 (*PKD 2*), ki se nahaja na 4. kromosomu. Policistin ima pomembno gradbeno in funkcionalno vlogo za pravilno delovanje primarnih cilij. Ob okvari policistina naj bi prišlo do nenormalne diferenciacije epitelnih tubulnih celic ter s tem do cistične razširitev tubulov. Ciste se tvorijo na različnih delih nefrona ter se postopno povečujejo in uničujejo okolni parenhim, kar privede do KLB. Ledvice so v začetni fazi le neznatno povečane, medtem ko so pri napredovali bolezni večje tudi do 20-krat. Bolezen ugotavljamo z ultrazvočno preiskavo ledvic. V zgodnji fazi bolezni, ko je cistično spremenjenih manj kot 1 % tubulov, je parenhim še relativno normalen, nato pa se začno pojavljati ciste različnih velikosti, od nekaj milimetrov do nekaj centimetrov. Razporejene so enakomerno v kortikalnem in medularnem parenhimu. V zadnji fazici bolezni so ledvice navadno povečane za nekajkrat in vsebujejo nemerljivo število s tekočino napolnjenih cist, s katerimi je izpolnjena skoraj vsa ledvična masa.

V otroštvu je bolezen večinoma brezsимptomna oziroma dolgo klinično nema. Motnja v koncentriranju urina je pogosto prisotna že v zgodnji fazi bolezni. Skoraj 60 % otrok ne more maksimalno koncentrirati urina, kar se kaže s poliurijo, polidipsijo in nokturijo (3). Arterijska hipertenzija je do 20. leta prisotna pri 50 % bolnikov. V 25 % pride do nastanka ledvičnih kamnov, zelo redek zaplet je ledvični rak. Proteinurija na začetku ni tipično prisotna, blago do zmerno proteinurijo (0,15–1,5 g /dan) pa ugotavljamo pri pomembnem številu bolnikov v srednji fazi bolezni in je znak napredujoče bolezni. Zmanjšanje ledvičnega delovanja ugotavljamo največkrat po 40. letu starosti in v

večini primerov privede do končne ledvične odpovedi med 50. in 70. letom, pri mutacijah za policistin 1 kasneje kot pri mutacijah za policistin 2. Zelo redko lahko KLB nastopi tudi v zgodnjem otroštvu, predvsem ob hkratni okvari gena za tuberozno sklerozo, ki je na sosednjem genu gena *PKD1* (4).

Veliko simptomov ADPKD je neposredno povezanih z razvojem cist in njihovo rastjo. Najpogostejši simptom pri odraslih (60 %) je bolečina v trebuhi ali ledveni, ki je pri otrocih prisotna v 10–20 %. Akutna bolečina je lahko povezana s spontano krvavitijo, prehodom ledvičnega kamna ali okužbo sečil. Pri nekaterih bolnikih je prisotna kronična ledvena bolečina. Žilni endotelni rastni dejavnik (VEGF), ki ga proizvaja epitel cist, spodbuja angiogenezo, zato se lahko pojavita krvavitev v ciste in makroskopska hematurija. Večina krvavitev v 2–7 dneh izzveni. Če simptomi trajajo več kot teden dni ali če se začetna epizoda pojavi po 50. letu starosti, moramo izključiti neoplazmo. Pri bolnikih z ADPKD so relativno pogoste okužbe sečil. Če so omejene na ciste, jih težje diagnosticiramo, saj lahko potekajo brez tipičnih piurije in bakteriurije. Antibiotiki, kot so cefalosporini in aminoglikozidi, so zaradi slabega prodiranja v cisto lahko neučinkoviti; bolje prodirajo lipofilna sredstva, kot so trimetoprim-sulfametoksazol in kinoloni (5).

Poleg ledvične prizadetosti so v 8 % prisotne znotrajlobanske anevrizme, v 25 % nepravilnosti srčnih zaklopov. Pogosteje so divertikli čревa, disekcija aorte in neplodnost. Policistična bolezen jeter je najpogostejša zunajledvična manifestacija ADPKD. Jetrne ciste so pri otrocih redke, njihovo število pa se s starostjo povečuje. Navadno so brezsимptomne, simptomi pa se pojavijo v kasnejši fazi bolezni zaradi učinka mase ali zapletov, kot so okužbe in krvavitve. Znotrajlobanske anevrizme se pojavijo pri približno 6 % bolnikov z negativno družinsko anamnezo in pri 16 % bolnikov s pozitivno družinsko anamnezo anevrizem. Najpogosteje so brezsимptomne. Zaradi kompresije lokalnih struktur se lahko pojavijo pareze možganskih živcev ali epileptični napadi.

Diagnozo postavimo z ultrazvočnim pregledom ledvic ob pozitivni družinski anamnezi. Ultrazvočna merila za potrditev diagnoze ADPKD pri bolnikih s 50 % verjetnostjo bolezni (eden od staršev ali sorojenec z ADPKD) zahtevajo prisotnost vsaj treh ledvičnih cist enostransko ali obojestransko pri osebah, starih 15–39 let (6). Pri mlajših otrocih je ob pozitivni družinski anamnezi dovolj ena sama cista (7). Pri starejših od 60 let moramo dokazati vsaj štiri ciste obojestransko, saj se s starostjo številno benignih cist povečuje. Pri negativni družinski anamnezi ultrazvočna merila zahtevajo večje število cist. Diagnozo

z gotovostjo potrdimo le z genetskim testiranjem, ki ga v praksi ne uporabljamo rutinsko in se ga poslužujemo npr. za potrditev diagnoze ob želji po zanositvi ali darovanju žive ledvice.

Zdravljenje je simptomatsko. Pri zdravljenju arterijske hipertenzije so zdravilo izbire inhibitorji angiotenzinske konvertaze (ACE), zlasti ob pridruženi pomembni proteinuriji. Odločilno je pravočasno zdravljenje okužb sečil. Ob vztrajanju vročine 1–2 tedna ob primernem antibiotičnem zdravljenju je potrebno perkutano dreniranje okužene ciste. Krvavitve iz cist zdravimo konzervativno s počitkom, analgezijo in hidriranjem, pri obilnejših krvavitvah pa lahko uporabimo traneksamično kislino (8). Hude krvavitve včasih zahtevajo arterijsko embolizacijo ali kirurški poseg. Ob kroničnih ledvenih bolečinah se včasih poslužujemo aspiracije in sklerozacije cist, pri številnih cistah tudi kirurške fenestracije. Zdravljenje ledvičnih kamnov je podobno kot pri bolnikih brez ADPKD. Kalijev citrat je indiciran pri 1) kamnih iz sečne kisline in kalcijevega oksalata, 2) hipocitraturiji in 3) defektu distalne acidifikacije. Policistična bolezen jeter redko zahteva invazivne ukrepe za zmanjšanje velikosti cist in jeter. Specifičnega zdravljenja, ki bi preprečilo napredovanje ADPKD, ne poznamo. Obstaja nekaj specifičnih načinov zdravljenja z antagonistimi vazopresinskih receptorjev, analogi somatostatina in rapalogi, ki jih pri otrocih rutinsko ne priporočajo (7).

### **Avtosomno recesivna policistična bolezen ledvic (ARPKD)**

ARPKD je dedna bolezen pri otrocih s pojavnostjo 1/20.000. Deduje se avtosomno recesivno. Vsi tipični primeri so povzročeni z mutacijo gena na kromosому 6 (PKHD1). Podobno kot pri ADPKD gre za ciliopatijo z razširjenimi zbiralcii in distalnimi tubuli.

Za ARPKD sta značilni hitra rast ledvic pri novorojenčkih in prirojena jetrna fibroza. Ledvice se lahko povečajo tudi do 20-krat, ledvična disfunkcija pa se pojavi kmalu po rojstvu. Pri otrocih bolezen pogosto ugotovimo že intrauterino ob prisotnosti povečanih hiperehogenih ledvic. Pri najhujših oblikah lahko zaradi oligurije pride do oligohidramnija in sekvence Potter, ki se kaže z značilnim obrazom, deformiranostjo udov in hipoplazijo pljuč. Zaradi hipoplazije pljuč ali restriktivne bolezni pljuč ob ogromnih ledvicah je tveganje dihalne insuficience pri novorojenčkih visoko, smrtnost pa dosega 30 % (1). Zaradi dihalne stiske in težav s hranjenjem je včasih potrebna enostranska ali obojestranska nefrektomija. Večina bolnikov, ki preživi neonatalno obdobje, živi do odraslosti. Hipertenzija, elektrolitske motnje in ledvična insuficiencia so glavni znaki pri preživelih dojenčkih, medtem ko je jetrna bolezen bolj

izrazita pri starejših otrocih. V 80 % se v prvem mesecu po rojstvu pojavi povišan krvni tlak, ki zahteva večtirno antihipertenzivno zdravljenje. V prvih dveh letih življenja se lahko delovanje ledvic izboljša, ledvična masa pa se glede na telesno površino relativno zmanjša. Ledvična funkcija lahko ostane stabilna več let in nato počasi napreduje do končne ledvične odpovedi, ki se v 30 % pojavi do 10. leta, v 60 % pa do 20. leta (9). V otroštvu vidimo posledice KLB, kot so zastoj rasti, anemija in osteodistrofija. Hematurija in okužbe sečil so redkejše kot pri ADPKD. Do zapletov jetrne bolezni pride navadno v kasnejših letih, poskrbeti pa moramo za ugotavljanje splenomegalije in spremljanje krvne slike zaradi citopenije.

Pri ARPKD sta prizadetost jeter in prizadetost ledvic približno v obratnem sorazmerju, ob hudi ledvični okvari je prisotna blaga jetrna okvara in obratno (3). Pogostejsa je oblika s hudo ledvično prizadetostjo, ki se navadno pojavi ob rojstvu ali kmalu po njem. Oblika z blago ledvično prizadetostjo in izrazitejšo jetrno prizadetostjo je redkejša in se lahko pojavi v neonatalnem obdobju, otroštvu ali kasneje. Zelo redko se bolezen pokaže šele v odraslosti, večinoma z zapleti jetrne bolezni, kot so krvavitve iz varic požiralnika, hepatosplenomegalija in hipersplenizem, ter redkeje z ledvično boleznjijo. Prizadetost jeter pri tej skupini bolnikov je difuzna, a omejena na portalna področja, ki so povečana in fibrotično spremenjena. Preprečevanje življenje ogrožajočih krvavitev iz varic požiralnika pogosto zahteva portosistemski obvod. Pri kar 50 % bolnikov s prirojeno fibrozo jeter lahko pride do segmentne razširitve znotrajjetrnih žolčnih vodov (Carolijeva bolezen) z zapleti holangitisa ali sepso. V teh primerih je potrebno zdravljenje z antibiotiki, pri ponavljajočih se epizodah tudi segmentna odstranitev jeter. Jetrna funkcija je sicer redko okvarjena, vrednosti jetrnih encimov pa so občasno rahlo povišane. Pri zvišanih vrednostih bilirubina ali encimov posumimo na holangitis. Ledvice bolnikov so lahko normalne ali pa ugotavljamo različno stopnjo razširitve zbiralc ali makrocistično bolezen brez občutno povečanih ledvic.

Pri ultrazvočnem pregledu bolnikov z ARPKD vidimo povečano ehogenost skorje in sredice. Mikrociste so prisotne difuzno, kortikomedularna diferenciacija je zabrisana (10,11). Samo z ultrazvočno preiskavo diagnoze ne moremo zanesljivo postaviti, zlasti ne v zgodnjem obdobju, ko je izgled podoben ADPKD ali ostalim recesivnim cističnim boleznim ledvic, kot so sindrom Joubert, Mecklov sindrom, Elejaldejev sindrom (akrocefalopolisindaktilia), Ivemarkov sindrom (ledvično-jetrna pankreatična displazija) in glutarična acidurija tipa II. Podobne ledvice lahko vidimo tudi pri medularni gobasti ledvici, ki ima sicer popolnoma drugačno napoved izida in je predvsem bolezen zgodnje odraslosti.

Zdravljenje je do nastopa končne ledvične bolezni podporno, nato pa bolnike zdravimo z dializo ali s presaditvijo ledvice. Pri izbranih bolnikih s hudo razširtvijo žolčnih vodov in holangitisu lahko presaditev ledvic kombiniramo s presaditvijo jeter.

## MEDULARNE CISTIČNE LEDVIČNE BOLEZNI

### Nefronoftiza (NPHP)

NPHP je avtosomno recesivna ledvična bolezen s pojavnostjo 1/50.000 in je najpogosteji vzrok končne ledvične odpovedi zaradi genetskih bolezni pri otrocih (12). Poznamo vsaj 20 odgovornih genov. Najpogosteja je juvenilna oblika, ki privede do končne ledvične odpovedi v drugem desetletju, in je posledica mutacije v genu za nefrocistin 1 (*NPHP 1*), ki se nahaja na 1. kromosomu.

V 15 % se bolezen kaže z zunajledvičnimi znaki, kot so okulomotorna apraksija, pigmentni retinitis, Leberjeva kongenitalna amavroza, kolobom optičnega živca, cerebelarna aplazija vermis, fibroza jeter, stožčasto oblikovana epifiza, asfiktična torakalna displazija (Jeunov sindrom) ali redkeje *situs inversus* (9). Zunajledvične manifestacije so povezane z lokalizacijo nefrocistina v primarnih cilijah, ki se nahaja v epitelnih celicah ledvičnih tubulov, holangiocitov (cistična bolezen ledvic in jetrna fibroza) ter v paličicah, čepkih (pigmentni retinitis) in embrionalnem vozlu (*situs inversus* in ventrikularni defekt septuma) (3).

Bolezen nastopi počasi in jo pogosto težko prepoznamo. Začetna znaka sta poliurija in polidipsija. Hipertenzija je pogosta pri infantilni obliki, ni pa značilna za juvenilno obliko. Pogosto je izgubljanje natrija z urinom. Urinski sediment je tipično benigen. Proteinurijsa je odsotna ali nizke stopnje, mikrohematurija ni značilna. Kortikomedularne ciste se pojavijo pozno v poteku bolezni in niso nujno prisotne. Čeprav nefronoftizo uvrščamo med cistične bolezni ledvic, ciste niso tipični znak. Ultrazvočna preiskava je zato v začetni fazi lahko povsem normalna, kasneje pa vidimo hiperehogeni korteks z zabrisano kortikomedularno diferenciacijo. Ledvice so manjše, prisotne pa so lahko številne ciste, ki so omejene predvsem na sredico. Pri infantilni obliki, ki je redkejša, so ledvice povečane (10). Pri otrocih s sumom na nefronftizo moramo opraviti ultrazvok jeter za oceno morebitne fibroze in portalne hipertenzije.

Za bolezen je značilen napredajoč kronični intersticijski nefritis z relativno ohranjenimi glomeruli do pozne faze bolezni. S histološkim pregledom ledvic ugotavljamo deformirano bazalno membrano tubulov, atrofijo tubulov s cistami in sklerozirajočo tubulointersticijsko nefropatijo (9).

Končna ledvična bolezen pri infantilni obliki nastopi v prvih treh letih življenja, pri juvenilni obliki pa v drugem ali tretjem desetletju.

Zunajledvičnih manifestacij ni pri avtosomno dominantni tubulointersticijski bolezni ledvic, kar nam lahko pomaga pri usmerjenem genetskem testiranju.

Zdravljenje je podporno. Zaradi nagnjenja k izgubi natrija odsvetujemo omejevanje vnosa natrija ali uporabo diuretikov. Pomembno je, da preprečimo večje izgube tekočin.

### Avtosomno dominantna tubulointersticijska bolezen ledvic (ADTKD)

ADTKD, tudi medularna cistična bolezen ledvic (MCKD), je napredajoča tubulointersticijska nefropatija z avtosomno dominantnim načinom dedovanja. Do končne ledvične odpovedi pride v pozni odraslosti. Gena *MCKD 1* in *MCKD2* se nahajata na 1. in 16. kromosomu. Majhne kortikomedularne ciste se lahko razvijejo med boleznijo, a niso patognomonične (9). Ledvice so normalno velike ali nekoliko manjše in so v 10 % hiperehogene. V 40 % je prisotna hiperurikemija, ki se lahko kaže kot arthritis, medtem ko zunajledvične manifestacije niso značilne. Histološke najdbe so podobne kot pri klasični nefronoftizi. Zdravljenje je simptomatsko. V nasprotju z drugimi dednimi boleznimi ali pridobljenimi sistemskimi boleznimi, kot sta žariščna segmentna glomeruloskleroza ali IgA-nefropatija, se bolezen na presajeni ledvici pri ADTKD ali nefronoftizi ne ponovi.

## CISTIČNE BOLEZNI LEDVIC Z DISPLAZIJO

### *Cistična displazija*

Za cistično displazijo je značilna prisotnost vsaj ene ciste v spremenjeni ledvici (npr. hiperehogeni parenhim, odsotnost kortikomedularne diferenciacije, majhna ledvica) (13). Do cistične displazije pride zaradi nenormalnega razvoja nefronov. S histološko preiskavo vzorca ugotavljamo slabo formirane glomerule ter primitivne in neorganizirane tubule, ciste pa so lahko na kateri koli ravni nefrona (1). Prisotne so lahko ostale anomalije ledvic (npr. ureteropelvična ali ureterovezikalna zožitev, vezikoureterni refluks, posteriorna valvula sečnice). Cistična displazija je lahko difuzna ali žariščna, enostranska ali obojestranska. Lahko nastopi izolirano ali v sklopu številnih sindromov (Bardet-Biedlov sindrom, Meckel-Gruberjev sindrom, Beckwith-Wiedemannov sindrom) ali kromosomskih aberacij. Prisotne so lahko KLB, proteinurijsa in hipertenzija. Razširjene kalikse pri bolnikih z obstrukcijo lahko

zamenjamo z ledvičnimi cistami. Razlikovanje med displastičnimi cistami in razširjenimi kaliksi je včasih zahtevno tudi za izkušene preiskovalce. Displastične ciste so navadno bolj subkapsularno kot razširjeni kaliksi. Razširitev zbiralnega sistema ali prisotnost normalnega parenhima lahko kaže na odtočno motnjo, ki jo navadno izključujemo s scintigrafijsko MAG3.

Pri obravnavi bolnikov s sumom na difuzno cistično displazijo najprej določimo pripadajoč sindrom in obseg sistemskih prizadetosti organov.

Klinični potek je pri različnih bolnikih zelo heterogen in odvisen od poteka primarne bolezni.

### **Multicistična displastična ledvica (MCDK)**

MCDK je relativno pogosta bolezen s pojavnostjo 1/4300. Večina primerov je sporadičnih, opisujejo pa tudi nekaj redkih družinskih primerov (14). Genetske osnove MCDK ne poznamo, ugotovili pa povezanost MCDK z nekaterimi razvojnimi geni, kot so *EYA1*, *SIX1*, *PAX2* in *HNF-1B* (15,16).

MCDK je najhujša oblika cistične displazije, saj gre za popolno prekinitev med nefronom in zbiralnim sistemom brez funkcionalnega parenhima (16). Za razliko od ostalih cističnih bolezni, pri katerih so prisotne ciste ali difuzno hiperehogeni parenhim, pri MCDK vidimo številne velike ciste ene ledvice. Ker so MCDK nefunkcionalne, je obojestranska bolezen smrtna. Pri 36 % bolnikov so prisotne anomalije kontralateralne ledvice in/ali genitourinarnega trakta (17). Najpogostejša anomalija je vezikoureterni refluks, ki je prisoten v 20 %. Ostale anomalije so obstrukcija ureteropelvičnega ustja, obstrukcija uretrovezikalnega stika in različne nepravilnosti genitalnih poti, kot so malformacije nožnice (16). Diagnozo postavimo na osnovi tipičnega ultrazvočnega izgleda. MCDK razlikujemo od ADPKD po številnih velikih cistah brez vidnega normalnega parenhima. Kontralateralna ledvica je navadno brez cist ter normalne velikosti in ehogenosti. V primerih, ko funkcionalnosti parenhima ne moremo opredeliti, si lahko pomagamo s scintigrafsko (16).

V 60 % primerov do petega leta starosti pride do involucije MCDK. V preteklosti so zaradi redkih poročil o hipertenziji ali malignosti priporočali nefrektomijo. Novejši podatki večje verjetnosti omenjenih zapletov v primerjavi z normalno populacijo ne potrjujejo (16). Nefrektomijo tako priporočajo samo, če ne pride do involucije ledvice ali če se ledvična masa hitro povečuje.

Ker je MCDK nefunkcionalna, je napoved izida bolezni odvisna od stanja kontralateralne ledvice. Če je normalna, je napoved izida bolezni ugodna, ob anomalijah pa je povečana verjetnost KLB in hipertenzije.

### **Nefropatija zaradi mutacije v jedrnem dejavniku hepatocitov 1B (angl. hepatocyte nuclear factor 3, HNF-1B)**

*HNF-1B* je transkripcijski dejavnik, ki ga kodira gen *HNF1B*. Izraža se na epitelu trebušne slinavke, jeter, ledvic in spolovil. Gen *HNF-1B* uravnava transkripcijo številnih genov, vpletenih v tubulogenezo, dozorevanje nefronov in tubulni transport ter tudi mutiranih genov pri policistični bolezni ledvic (*PKHD1* in *PKD2*). Za bolezen je značilna velika fenotipska heterogenost, celo v posamezni družini. Deduje se avtosomno dominantno, v 30–50 % pa se pojavi de novo. Najpogostejše manifestacije mutacije gena *HNF-1B* so ledvične ter so različne in nespecifične. Strukturne nepravilnosti pogosto odkrijemo že intrauterino. Gre za obojestranske hiperehogene ledvice, enostransko ali obojestransko agenezijo ali hipoplazijo, multicistično displazijo, nenormalnosti kaliksov in ciste. Mutacija gena *HNF-1B* je v približno 80 % vzrok solitarnih ledvic. Nefropatija *HNF-1B* je najpogostejši vzrok hiperehogenih ledvic, ugotovljenih prenatalno, in ledvičnih cist pri starejših otrocih (18). Ultrazvočno je podobna ARPKD ali ostalim cističnim nefropatijam. Za bolezen je značilna upočasnjenja rast ledvic. V 50 % pride do poslabšanja ledvičnega delovanja, v 5–10 % pa do končne ledvične odpovedi (3).

Pri odraslih ugotavljamo fenotip kronične tubulointerstične nefropatije z benignim urinskim sedimentom. Hematurije ni, v večini tudi ne proteinurije oz. je nizke stopnje. Hipertenzija je redka, ledvično delovanje pa se poslabšuje počasi. Ledvične ciste so prisotne v 60–80 % in jih je malo, v primerjavi z ADPKD pa povečevanje števila cist in velikosti ledvic ne napreduje.

V polovici primerov je prisotna hipermagnezemija, pri odraslih v 40 % hiperkalemija, ki je pri otrocih ni. Ugotavljamo lahko tudi hiperurikemijo in protin. Redko pride do Fanconijevega sindroma ob generalizirani disfunkciji proksimalnega tubula (3).

Zunajledvične manifestacije so sladkorna bolezen MODY 5 (angl. maturity-onset diabetes of the young type 5), eksokrina disfunkcija trebušne slinavke, nihajoča odstopanja jetnih testov in nepravilnosti genitalnega trakta. Pri 40–80 % bolnikov ugotavljamo odstopanja v vrednostih jetnih testov, predvsem nihanje vrednosti alkalne fosfataze ter gama glutamil transpeptidaze, medtem ko so izvidi jetrne biopsije navadno normalni. Z mutacijo gena *HNF-1B* so povezani tudi kognitivne okvare, avtistični znaki in epilepsijska.

Zaradi zelo raznolikih prezentacij in poteka bolezni je napoved izida bolezni zelo različna. Pri bolnikih s *HNF-1B* nefropatijo in sladkorno boleznjijo ter pridruženo končno

ledvično odpovedjo pride v poštev hkratna presaditev ledvice in trebušne slinavke.

## CISTE V SKLOPU SISTEMSKIH SINDROMOV

Cistična bolezen ledvic se pojavlja v sklopu fakomatoz, ki jih podrobnejše predstavljamo v poglavju prizadetost ledvic v sklopu nevrokutanih sindromov.

### Tuberozna skleroza (TS)

TS je avtosomno dominantna bolezen, ki se v 66 % pojavlja sporadično. Zaradi mutacije v genu za hamartin in tuberin pride do nenadzorovane rasti hamartomov v številnih organih. Kaže se z epilepsijo, duševno zaostalostjo in tipičnimi kožnimi spremembami. Na ledvicah so prisotni ciste in angiomolipomi, ki lahko spontano zakrvavijo, zlasti večji od 3–4 cm (4). Ledvične ciste so prisotne v zgodnjem obdobju, lahko že pri dojenčkih, angiomolipomi pa pri 75 % bolnikov, starejših od 10 let (11). Rast angiomolipomov lahko upočasnímo z inhibitorji mTOR (angl. mammalian target of rapamycin), zapleti, kot so krvavitve ali bolečina, pa včasih zahtevajo embolizacijo ali delno nefrektomijo (12).

### Von Hippel-Lindauov (VHL) sindrom

VHL sindrom je avtosomno dominantna bolezen, za katero so značilni benigni in maligni tumorji v številnih organih, največkrat v ledvicah (5). Pojavi se zaradi mutacije VHL gena, ki kodira supresorski tumorski protein. V ledvicah so prisotne številne makroskopsko vidne ciste, ki so lahko enostavne ali kompleksne in so lahko tudi prve predrakave spremembe. Poleg cist sta pogosti spremembi tudi angiomolipom in ledvični rak (redko pred 20. letom), ki je najpogosteji vzrok smrti pri bolnikih z VHL sindromom.

### ZAKLJUČEK

Dedne cistične bolezni ledvic so heterogena skupina bolezni in v otroštvu ali odraslosti neredko privedejo do končne ledvične odpovedi. Pogosto so prisotne tudi zunajledvične manifestacije. Ob ultrazvočnem pregledu ledvic moramo zato pregledati celoten trebuh, da izključimo prizadetost ostalih solidnih organov. Za potrditev ali izključitev diagnoze moramo v določenih primerih ultrazvočno pregledati tudi bližnje sorodnike in opraviti genetsko testiranje. Zdravljenje je večinoma podporno.

### LITERATURA

- Macrae Dell K. Cystic renal disease. In: Chisthi AS, Alam S, Kiessling SG, eds. Kidney and urinary tract diseases in the newborn. Berlin, Heidelberg: Springer; 2014. p. 263–74.
- Gimpel C, Avni FE, Bergmann C, Cetiner M, Habibig S, Haffner D, et al. Perinatal diagnosis, management and follow-up of cystic renal disease. A clinical practice recommendation with systemic literature reviews. Jama Pediatr. 2018; 172: 74–86.

- Torres VE, Harris PC. Cystic diseases of the kidney. In: Yu AL, Chertow GM, Luyckx VA, Marsden PA, Skorecki K, Taal MW, eds. Brenner and Rector's The kidney. 11th ed. Vol 2. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2020. p. 1490–1534.
- McInerny TK, Adam HM, Campbell DE, Dewitt TG, Foy JM, eds. Textbook of pediatric care. 2nd ed. Elk Grove Village: American Academy of Pediatrics; 2017. p. 2386–94.
- Florin TA, Ludwig S, Aronson PL, Werner HC, eds. Netter's pediatrics. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2011. p. 408–13, 479–82.
- Pei Y, Obaji J, Dupuis A, Paterson AD, Magistroni R, Dicks E, et al. Unified criteria for ultrasonographic diagnosis of ADPKD. J Am Soc Nephrol. 2009; 20: 205–12.
- Gimpel C, Bergmann C, Bockenhauer D, Breysem L, Cadnapaphornchai MA, Cetiner M, et al. International consensus statement on the diagnosis and management of autosomal dominant polycystic kidney disease in children and young people. Nat Rev Nephrol. 2019; 15: 713–26.
- Yao Q, Wu M, Zhou J, Zhou M, Chen D, Fu L, et al. Treatment of persistent gross hematuria with tranexamic acid in autosomal dominant polycystic kidney disease. Kidney Blood Press Res. 2017; 42: 156–64.
- Geary DF, Schaefer F, eds. Comprehensive pediatric nephrology. Philadelphia: Mosby Elsevier; 2008. p. 143–78.
- Dillman JR, Trout AT, Smith EA, Towbin AJ. Hereditary renal cystic disorders. Imaging of the kidneys and beyond. Radiographics. 2017; 37: 924–46.
- Ferro F, Vezzali N, Compoloi E, Pedroni E, Di Serafino M, Esposito F, et al. Pediatric cystic disease of the kidney. 2019; 22: 381–93.
- Guay-Woodford LM. Other cystic kidney diseases. In: Feehally J, Floege J, Tonelli M, Johnson RJ, eds. Comprehensive clinical nephrology. 6th ed. Philadelphia: Elsevier; 2019. p. 545–59.
- Gimpel C, Chir B, Avni EF, Breysem L, Burgmaier K, Caroli A, Cetiner M, et al. Imaging of kidney cysts and cystic diseases in children: an international working group consensus statement. Radiology. 2019; 290: 769–82.
- Sekine T, Namai Y, Yanagisawa A, Shirahama H, Tashiro Y, Terahara M, et al. A familial case of multicystic dysplastic kidney. Pediatr Nephrol. 2005; 20: 1245–8.
- Decramer S, Parant O, Beaujols S, Clauin S, Guillou C, Kessler S, et al. Anomalies of the TCF2 gene are the main cause of fetal bilateral hyperechogenic kidneys. J Am Soc Nephrol. 2007; 18: 923–33.
- Hains DS, Bates CM, Ingraham S, Schwaderer Al. Management and etiology of the unilateral multicystic dysplastic kidney: a review. Pediatr Nephrol. 2009; 24: 233–41.
- Schreuder MF, Westland R, van Wijk JA. Unilateral multicystic dysplastic kidney: a meta analysis of observational studies on the incidence, associated urinary tract malformations and the contralateral kidney. Nephrol Dial Transplant. 2009; 2486: 1810–18.
- Weber S, Moriniere V, Knüppel T, Charbit M, Dusek J, Ghiggeri GM, et al. Prevalence of mutations in renal developmental genes in children with renal hypodysplasia: results of the ESCAPE study. J Am Soc Nephrol. 2006; 17: 2864–70.

Avtor za dopisovanje:

Mladen Crnobrnja, dr. med.

Klinika za pediatrijo, Univerzitetni klinični center Maribor

Enota za pediatrično intenzivno nego in terapijo in

Enota za pediatrično nefrologijo in arterijsko hipertenzijo

Ljubljanska ulica 5, 2000 Maribor

e-mail: mladencr@gmail.com

# OTROK S HEMOLITIČNO-UREMIČNIM SINDROMOM – POMEN TIMSKEGA PRISTOPA

## THE CHILD WITH HAEMOLYTIC URAEMIC SYNDROME – THE IMPORTANCE OF A TEAM APPROACH

Mirjam Močnik, Nataša Marčun Varda

Enota za pediatrično nefrologijo in arterijsko hipertenzijo, Klinika za pediatrijo, Univerzitetni klinični center Maribor

### IZVLEČEK

Hemolitično-uremični sindrom (HUS) je redka bolezen v nefrologiji, ki jo uvrščamo med trombotične mikroangiopatije in opredelimo s triado hemolitična anemija, trombocitopenija in akutna ledvična odpoved. HUS delimo na tipični HUS in atipični HUS. Tipični HUS je posledica okužbe z bakterijo *Escherichia coli*, ki proizvaja šiga toksin. Toksin v ledvicah povzroča endotelno disfunkcijo in sproži kaskado reakcij, ki vodi v trombotično mikroangiopatijo. Atipični HUS je posledica genetske disregulacije komplementnega sistema, ki zaradi nenadzorovane aktivacije prav tako vodi v endotelno disfunkcijo in kaskado reakcij. Razlikovanje med obema oblikama je klinično izredno pomembno, saj imamo pri atipičnem HUS na voljo novejša zdravila, tj. ekulizumab, monoklonko protitelo, ki zavira komplementni sistem. V prispevku na kratko predstavljamo patogenezo bolezni, opisujemo pristop k diagnosticiranju in zdravljenju ter utemeljujemo pomen multidisciplinarnega pristopa.

**Ključne besede:** hemolitično-uremični sindrom, *E. coli*, komplement, otroci.

### ABSTRACT

Haemolytic uraemic syndrome (HUS) is a rare disease in nephrology. It belongs to the thrombotic microangiopathies and is defined by the triad of haemolytic anaemia, thrombocytopenia, and acute renal failure. HUS is divided into typical and atypical HUS. The first is due to infection with *Escherichia coli*, which produces Shiga toxin. In the kidneys, the toxin causes endothelial dysfunction and a further cascade of reactions leading to thrombotic microangiopathy. Atypical HUS is due to genetic dysregulation of the complement system, which is due to its uncontrolled activation and leads to endothelial dysfunction. Clinically, the distinction between the two forms is very important, since in atypical HUS, a newer drug – a monoclonal antibody that inhibits the complement system, called eculizumab – can be used.

In this article, the pathogenesis of the disease, the approach to the diagnostic work-up and treatment are briefly presented, and the importance of a multidisciplinary approach is stressed.

**Key words:** haemolytic uraemic syndrome, *E. coli*, complement system, children.

### UVOD

Hemolitično-uremični sindrom (HUS) opredelimo s triado hemolitična anemija, trombocitopenija in akutna ledvična odpoved. Uvrščamo ga med trombotične mikroangiopatije in je eden pogostejših vzrokov akutne ledvične odpovedi, ki pri otrocih, mlajših od treh let, zahteva akutno dializo. V splošnem ga razdelimo na tipični HUS in atipični HUS (aHUS). Prvi predstavlja večino ( $> 90\%$ ) primerov in je povezan s predhodno drisko. O atipičnem HUS govorimo pri vseh bolnikih s HUS, kjer ni povezave z driskom. Novejše klasifikacije opredeljujejo aHUS kot genetsko motnjo komplementnega sistema (1,2).

### TIPIČNI HUS

Tipični HUS sledi okužbi z drisko, povzročeno z enterohemoragično *E. coli* (EHEC), najpogosteje serotipa O157:H7, ki proizvaja šiga toksin. Omenjena bakterija povzroča hemoragični kolitis, ki mu v 3–9 % (v sporadičnih primerih) oziroma v 20 % (v primeru epidemije) sledi HUS (3). Globalno je pojavnost tipičnega HUS 1–2/100.000 in je višja v endemičnih področjih (3). Naravní rezervoar bakterije je črevo goveda. Večina epidemij je povezanih z uživanjem premalo toplotno obdelane govedine oziroma kontaminirane vode, zelenjave, sadja ali mleka. Po zaužitju okužene hrane se bakterija pripne na črevesno sluznico in povzroči uničenje robnih resic (angl. brush border

microvilli) debelega črevesa, kar povzroči vnetje in drisko. Ob tem so poškodovane tudi žile črevesne stene, kar vodi v hemoragični kolitis (3).

## **Patogeneza**

EHEC O157:H7 proizvaja šiga toksin, ki bakteriji olajša kolonizacijo črevesa. Zaradi poškodbe žilne stene pride do absorpcije šiga toksina. Če se toksin absorbira v večji količini, lahko vpliva na endotelne celice žil v tarčnih organih, predvsem v ledvicah, in tako povzroči poškodbo mikrovaskularnega endotela. Endotelna poškoda s privabljanjem levkocitov, trombocitov in tvorbo strdka je osrednji dogodek v zaporedju dogodkov, ki vodijo v HUS. Zakaj šiga toksin prednostno napade prav ledvični endotel, še ni popolnoma jasno. Izследki raziskav kažejo, da gre najverjetnejše za povečano izražanje receptorjev v ledvicah. Nagnjenost k razvoju HUS pri relativno majhnem deležu zbolelih pripisujejo različnim genetskim in patogenim dejavnikom (3).

## **Klinična slika**

Klinična slika okužbe variira od preproste okužbe z drisko brez zapletov do krvave driske in razvoja HUS. O HUS govorimo ob nenadnem pojavu mikroangipatske hemolitične anemije s fragmentiranimi eritrociti (shizociti), trombocitopenijo in akutno ledvično okvaro. Kljub trombocitopeniji običajno ne vidimo purpure ali aktivne krvavitve. Hematološke manifestacije se pozdravijo v enem do dveh tednih. Prizadetost ledvic je različna, od hematurije (navadno mikroskopske) in proteinurije do hude ledvične odpovedi in oligurije. Pogosto je prisotna hipertenzija. Šiga toksin lahko prizadene tudi druge organe. Prizadetost osrednjega živčnega sistema je prisotna v 20–50 % HUS in je najbolj nevaren zaplet (4). Nathanson et al. v raziskavi bolnikov s HUS in nevrološkimi zapleti poročajo, da je 17 % bolnikov umrlo, 23 % pa utrpelo resne nevrološke posledice (4). Klinična slika nevrološke prizadetosti se kaže s krči, komo, kapjo, hemiparezo, obrazno parezo, piramidnimi ali ekstrapiramidnimi znaki, disfazijo, dvojnim vidom in kortikalno slepoto. V sklopu HUS je huje prizadeto tudi črevo z nekrozo in perforacijo, rektalnim prolapsom, peritonitisom in intususcepcijo. Redko lahko pride do srčne ishemije in disfunkcije, prehodne sladkorne bolezni in hepatomegalije (1,4).

Dejavniki tveganja za razvoj HUS so v prvih sedmih dnevih od nastopa driske povišane vrednosti levkocitov, bruhanje in zdravljenje z antibiotikom (5). Slabšo napoved izida bolezni lahko pričakujemo ob povišanih vrednostih hematokrita, ki so najverjetnejše odraz dehidracije (6). Ustrezna rehidracija v prvih štirih dneh od nastanka simptomov dokazano izboljša splošni in ledvični izid bolezni (7).

## **Obravnava in zdravljenje**

Začetek obravnave je spremljanje hemoragičnega kolitisa, ki je samoomejujoča bolezen, čeprav je lahko klinična slika včasih zelo dramatična. Specifične intervencije niso potrebne. Otroka skrbno spremljamo in opazujemo morebitni zaplet bolezni. Zdravljenje je podporno, najpomembnejša je ustrezna rehidracija. Zdravljenja z antibiotiki ne priporočamo, saj v raziskavah poročajo o nasprotujočih si rezultatih glede izida bolezni (8). Po nekaterih raziskavah naj bi uporaba antibiotikov vodila v višjo pojavnost HUS. Najspornejša je uporaba baktericidnih antibiotikov, zlasti betalaktamov, ki lahko glede na mehanizem delovanja ob okužbi vodijo v povišano koncentracijo šiga toksina (9).

Zdravljenje HUS je predvsem podporno. V primeru akutne ledvične poškodbe je včasih potrebno nadomestno ledvično zdravljenje. Indikacije so tekočinska preobremenjenost z oligoanurijo, neuspešnost konzervativnega zdravljenja elektrolitskih in kislinsko-bazičnih motenj ter simptomatska uremia. Uporabimo lahko katero koli metodo nadomestnega ledvičnega zdravljenja. Odločitev je odvisna od izkušenj posameznega centra. Učinkovitosti plazmafereze z raziskavami niso dokazali. Tipični HUS redko napreduje v kronično ledvično bolezen in ledvično odpoved. Učinkovitosti antikoagulantnega zdravljenja, infuzij sveže zmrznjene plazme ter uporabe steroidov in vezalcev šiga toksina z raziskavami niso potrdili, prav tako ne vpliva na izid bolezni. Zdravljenje mora vključevati tudi prehransko in psihosocialno podporo. Eksperimentalno nadaljnje raziskave trenutno usmerjajo v razvoj cepiva, analogov receptorjev za toksin, probiotikov, ki vplivajo na izražanje receptorjev ter v razvoj monoklonskih protiteles, ki bi nevtralizirala toksin oziroma druge molekule, ki po aktivaciji kaskade s šiga toksinom zavirajo endotelno disfunkcijo in vodijo v poškodbo tkiv (10). Raziskujejo tudi uporabnost ekulizumaba (11).

## **Napoved izida bolezni in sledenje**

Približno 70 % bolnikov okreva brez posledic. Smrtnost pri otrocih je 1–4 % (12), pri ostalih otrocih pa se dolgoročne posledice odrazijo predvsem na ledvicah in vključujejo proteinurijo (15–30 % bolnikov), povišan krvni tlak (5–15 % bolnikov), kronično ledvično odpoved (9–18 % bolnikov) in končno ledvično odpoved (3 % bolnikov) (12). Končna ledvična odpoved je večinoma prisotna pri bolnikih, ki po akutni epizodi HUS ne vzpostavijo normalne ledvične funkcije. Slabši izid takoj po začetku nastopa HUS napoveduje anurija, ki traja več kot deset dni, in podaljšana dializa. V ostalih primerih ledvične poškodbe so običajno prisotne blažje motnje ledvičnega delovanja, ki

jih lahko zdravimo in le redko pripeljejo v končno ledvično odpoved. Redko so lahko prisotne zunajledvične posledice, npr. strikture debelega črevesa, žolčni kamni, sladkorna bolezen ali poškodba osrednjega živčnega sistema. Po akutni epizodi moramo bolnike slediti vsaj pet let. Če zaznamo dolgoročne posledice, kot so proteinurija, povišan krvni tlak, zmanjšana glomerulna filtracija in nevrološki simptomi, moramo bolnike slediti vse življenje (12,13).

## ATIPIČNI HUS

Atipični HUS (aHUS) predstavlja 5–10 % primerov pri otrocih in večino primerov pri odraslih (14). Ocenjena pojavnost aHUS je približno 2/1.000.000 (14). Zunajledvični simptomi so prisotni pri približno 20 % bolnikov (14), smrtnost pa se giblje med 2 % in 10 % (14). Pri tretjini bolnikov nastopi končna ledvična odpoved po prvi epizodi (14).

Atipični HUS vključuje heterogeno skupino genetskih bolezni komplementnega sistema, mutacije v komplementnem faktorju H, I, B, trombomodulinu, C3, membranskem kofaktorskem proteinu ter protitelesa proti faktorju H. Več kot 80 % primerov aHUS je sporadičnih. Če najdemo mutacijo pri več članih družine, govorimo o družinskem aHUS. Sorodniki bolnikov, ki prav tako nosijo mutacijo, ne zbolijo vedno, zato predvidevajo, da genetska motnja v nastanku aHUS ni edini etiološki dejavnik. Napoved izida bolezni je boljša pri sporadičnih primerih (15).

## Patogeneza

Atipični HUS je posledica disregulacije alternativne poti komplementa. Komplementni sistem je del prirojenega imunskega sistema in ga aktivirajo tri poti: klasična, lektinska in alternativna. Normalno se v alternativni poti molekula C3 razcepi v C3a in C3b, kar aktivira kaskado reakcij. Slednjo zavira negativna povratna zanka z molekulami, katerih mutacije smo opisali v prejšnjih odstavkih. Med aHUS pride do zmanjšane zavore sistema, kar vodi v nenadzorovanu aktivacijo alternativne poti. Ob koncu kaskadne reakcije nastajajo molekule MAC (angl. membrane attack complex), ki skupaj s še nekaterimi drugimi molekulami povzročajo poškodbo endotela, aktivacijo trombocitov, vnetni odgovor, strdek, trombocitopenijo, anemijo in ledvično insufienco, torej odgovor, ki v nenadzorovani obliki vodi v klinično sliko HUS. V 70 % primerov aHUS dokažemo prisotnost vsaj ene mutacije v komplementnem sistemu, ki je pomemben za zavoro aktivacije alternativne poti (faktor H, faktor I, faktor B, trombomodulin, konvertaza C3, membranski kofaktorski protein). Mutacije so večinoma heterozigotne. Pri nekaterih bolnikih so prisotna protitelesa proti faktorju H. Pri njih so dokazali mutacije v genih za faktorju H sorodni

beljakovini, ki so večinoma homozigotne. Predvidevajo, da je mutacija predispozicija za razvoj bolezni in navadno nastopi po okužbi, ki je v večini sprožilec bolezni. Tretjina nosilcev razvije aHUS šele v odraslosti (14,16).

V zadnjih raziskavah kot vzrok za aHUS opisujejo mutacijo gena DGKE (angl. diacylglycerol kinase epsilon), ki je vključen v nadzor hemostaze in povezan s trombomodulinom, kar poudarja vlogo koagulacijske kaskade v razvoju aHUS. Pri omenjeni mutaciji se aHUS razvije že v prvem letu življenja (14,17).

## Klinična slika

Klinična slika je podobna kot pri tipičnem HUS, a klasično aHUS ne sledi driski. To dejstvo izpodbijajo v raziskavah, v katerih dokazujejo, da se lahko tudi pri bolnikih z aHUS pojavlja driska, zmotno pa je tudi prepričanje, da HUS, ki sledi driski, ne more biti aHUS (15).

## Obračnava in zdravljenje

Pri približno 70 % bolnikov že znamo dokazati mutacijo, odgovorno za nastanek aHUS. Svetujemo genetsko analizo najpogostejših genov, ki so vključeni v patogenezo bolezni. Mutacijo DGKE je smiseln iskat pri mlajših otrocih. Testiranje izvedemo ob prvi epizodi ob sumu na aHUS, ko potrdimo, da ni druge vzročne bolezni oziroma okužbe z EHEC, pomanjkanja encima ADAMTS 13 (angl. a disintegrin and metalloproteinase with a thrombospondin type 1 motif, member 13), hiperhomocisteinemije in metilmalonske acidurije. Genetsko testiranje opravimo tudi ob vsakem relapsu aHUS, prisotnosti aHUS v družini, ob aHUS, povezanem z nosečnostjo, in ob aHUS, ki se razvije po presaditvi ledvice. Genetsko testiranje opravimo tudi v primeru aHUS pred presaditvijo ledvice (17).

Ob nastopu aHUS najprej zdravimo podporno in opravimo potrebne preiskave. Ob postavitvi diagnoze aHUS pride v poštev specifično zdravljenje z ekuлизumabom, monoklonskim protitelesom proti dejavniku C5, ki zavira kaskado komplementnega sistema. Pred njegovim odkritjem so za zdravljenje uporabljali plazmaferezo, ki je tehnično zahtevna in jo spremila visok delež zapletov. Kljub temu so dokazali, da lahko z zgodnjo plazmaferezo preprečimo relapse bolezni in ohranimo ledvično funkcijo (17). Pogosto je v poteku bolezni potrebna presaditev ledvice. Pred uvedbo ekuлизumaba se je aHUS v približno 60 % pojavil tudi po presaditvi ledvice (17). Pri teh bolnikih je bilo 5-letno preživetje presadka samo 30 % (17). Ekuлизumab je prišel na trg v zadnjih letih in v raziskavah dokazujejo njegovo uspešnost pri zdravljenju, ta da je danes pri bolnikih z aHUS zdravilo izbire. Za začetek zdravljenja ni potrebna potrditev genetske mutacije. Zdravilo po možnosti uvedemo že v prvih dveh dneh od nastopa bolezni. Edina

preiskava, ki pride akutno v poštev, je odkrivanje protiteles proti faktorju H, saj odpira dodatne terapevtske možnosti v smislu dokazane večje uspešnosti z dodatkom plazme ter imunosupresivnih zdravil (kortikosteroidov, mikofenolat mofetila, ciklofosfamida, rituksimaba). Za opredelitev najučinkovitejše kombinacije zdravljenja na tem področju so potrebne dodatne raziskave. Če ekulizumab nimamo na voljo, začnemo zdravljenje s plazmaferezo. Ekulizumab se je izkazal kot učinkovito zdravilo tudi pri agresivni obliki aHUS pri novorojenčku. V primeru nezanesljive diagnoze in mejnih prezentacij nam je lahko v pomoč ledvična biopsija, ki pokaže lezije trombotične mikroangiopatije (17,18).

Akutna epizoda aHUS lahko vodi tudi v končno ledvično odpoved, ki zahteva presaditev ledvice. Ker so relapsi po presaditvi odvisni od genetske nagnjenosti, je pred presaditvijo obvezno genetsko testiranje. V primeru membranskega kofaktorskega proteina je tveganje relapsa nižje, zato uvedba dodatnega zdravljenja ni potrebna. Ekulizumab se je v raziskavah izkazal kot zelo uspešno zdravilo pri preprečevanju relapsa. Zdravljenje z njim priporočajo pri ostalih oblikah aHUS, pri katerih vzrok ni mutacija membranskega kofaktorskega proteina. V raziskavi o uporabi ekulizumaba pri bolnikih z aHUS so z uporabo monoklonskega protitelesa dokazano ustavili aktivnost aHUS pri vseh preiskovancih. Dokazali so tudi, da je bilo ob kasnejši uvedbi ekulizumaba ledvično izboljšanje manjše. Pri bolnikih, pri katerih so zdravljenje z ekulizumabom ukinili, je prišlo do relapsa. Navedeni podatki torej potrjujejo vlogo ekulizumaba pri preprečevanju in zdravljenju relapsa aHUS po presaditvi ledvice (19,20).

### **Napoved izida bolezni in sledenje**

Napoved izida bolezni je odvisna od genetske podlage. Najslabšo povezujejo z mutacijami faktorja H, pri katerih je aHUS v 60–70 % smrten oziroma privede do končne ledvične odpovedi (14). Genotipsko-fenotipske povezave pri vseh mutacijah sicer še niso povsem pojasnili, zato raziskave še potekajo. Družinski aHUS je prisoten pri približno 20 % bolnikov. Genetsko svetovanje družinam je nezanesljivo zaradi nepopolne penetrance (14,16). Bolniki potrebujejo redno in doživljenjsko sledenje.

## **MULTIDISCIPLINARNI PRISTOP OBRAVNAVE BOLNIKOV**

HUS je kompleksna bolezen s številnimi zapleti, zato zahteva multidisciplinarni pristop. V akutni fazi lahko poleg nefrologa v obravnavi sodelujejo tudi zdravnik intenzivne terapije, kirurg, nevrolog in kardiolog, odvisno od stopnje klinične prezentacije, zdravljenja in morebitnih zapletov (21). V obravnavi aHUS sodeluje tudi genetik z iskanjem za bolezen odgovorne mutacije in s tem potrditve diagnoze. S poznavanjem specifičnih genotipsko-fenotipskih lastnosti mutacije pomaga usmerjati tudi zdravljenje.

HUS lahko vodi v končno ledvično odpoved, ki je kronično stanje. Pri tem ne smemo pozabiti na vlogo psihologa ter podporo celotni družini. Bolezen zahteva tudi primerno prehransko podporo, v katero naj se vključi dietetik. V akutni in v kronični fazi so nepogrešljive medicinske sestre, ki skrbijo za ustrezno nego in bolnike poučijo o pravilnem ravnanju z morebitnimi trajnimi katetri in drugimi potrebnimi pripomočki. Bolnike obravnava zdravljenja več tim, najbolje v okviru visoko specializiranega terciarnega centra.

### **ZAKLJUČEK**

HUS je redka bolezen v nefrologiji. Zaznamujeta jo dve etiološko različni oblici, ki zahtevata različno zdravljenje. V zadnjih letih se je zdravljenje aHUS korenito spremenilo z uvedbo zdravila ekulizumab, ki je zdravilo izbire. Napoved izida bolezni je odvisna od stopnje začetne ledvične okvare. Ne glede na obliko HUS sta temelj obravnave podporno zdravljenje in multidisciplinarni pristop.

**LITERATURA**

1. Boyer O, Niaudet P. Hemolytic uremic syndrome: new developments in pathogenesis and treatment. *Int J Nephrol.* 2011; 2011: 908407.
2. Loirat C, Frémeaux-Bacchi V. Atypical hemolytic uremic syndrome. *Orphanet J Rare Dis.* 2011; 6: 60.
3. Zoja C, Buelli S, Morigi M. Shiga toxin-associated hemolytic uremic syndrome: pathophysiology of endothelial dysfunction. *Pediatr Nephrol.* 2010; 25: 2231–40.
4. Nathanson S, Kwon T, Elmaleh M, Charbit M, Launay EA, Harambat J, et al. Acute neurological involvement in diarrhea-associated hemolytic uremic syndrome. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2010; 5: 1218–28.
5. Wong CS, Mooney JC, Brandt JR, Staples AO, Jelacic S, Boster DR, et al. Risk factors for the hemolytic uremic syndrome in children infected with *Escherichia coli* O157:H7: a multivariable analysis. *Clin Infect Dis.* 2012; 55: 33–41.
6. Mody RK, Gu W, Griffin PM, Jones TF, Rounds J, Shiferaw B, et al. Postdiarrheal hemolytic uremic syndrome in United States children: clinical spectrum and predictors of in-hospital death. *J Pediatr.* 2015; 166: 1022–9.
7. Hickey CA, Beattie TJ, Cowieson J, Miyashita Y, Strife CF, Frem JC, et al. Early volume expansion during diarrhea and relative nephroprotection during subsequent hemolytic uremic syndrome. *Arch Pediatr Adolesc Med.* 2011; 165: 884–9.
8. Grisaru S. Management of hemolytic-uremic syndrome in children. *Int J Nephrol Renovasc Dis.* 2014; 12: 231–9.
9. Smith KE, Wilker PR, Reiter PL, Hedican EB, Bender JB, Hedberg CW. Antibiotic treatment of *Escherichia coli* O157 infection and the risk of hemolytic uremic syndrome, Minnesota. *Pediatr Infect Dis J.* 2012; 31: 37–41.
10. Bitzan M, Schaefer F, Reymond D. Treatment of typical (enteropathic) hemolytic uremic syndrome. *Semin Thromb Hemost.* 2010; 36: 594–610.
11. Dinh A, Anathasayanan A, Rubin LM. Safe and effective use of eculizumab in the treatment of severe Shiga toxin *Escherichia coli*-associated hemolytic uremic syndrome. *Am J Health Syst Pharm.* 2015; 72: 117–20.
12. Spinale JM, Ruebner RL, Copelovitch L, Kaplan BS. Long-term outcomes of Shiga toxin hemolytic uremic syndrome. *Pediatr Nephrol.* 2013; 28: 2097–105.
13. Rosales A, Hofer J, Zimmerhackl LB, Jungraithmayr TC, Riedl M, Giner T, et al. Need for long-term follow-up in enterohemorrhagic *Escherichia coli*-associated hemolytic uremic syndrome due to late-emerging sequelae. *Clin Infect Dis.* 2012; 54: 1413–21.
14. Picard C, Burtey S, Bornet C, Curti C, Montana M, Vanelle P. Pathophysiology and treatment of typical and atypical hemolytic uremic syndrome. *Pathol Biol (Paris).* 2015; 63: 136–43.
15. Geerdink LM, Westra D, van Wijk JA, Dorresteijn EM, Lilien MR, Davin JC, et al. Atypical hemolytic uremic syndrome in children: complement mutations and clinical characteristics. *Pediatr Nephrol.* 2012; 27: 1283–91.
16. Fremeaux-Bacchi V, Fakhouri F, Garnier A, Bienaimé F, Dragon-Durey MA, Ngo S, et al. Genetics and outcome of atypical hemolytic uremic syndrome: a nationwide French series comparing children and adults. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2013; 8: 554–62.
17. Loirat C, Fakhouri F, Ariceta G, Besbas N, Bitzan M, Bjerre A, et al. An international consensus approach to the management of atypical hemolytic uremic syndrome in children. *Pediatr Nephrol.* 2016; 31: 15–39.
18. Ariceta G, Arrizabalaga B, Aquirre M, Morteruel E, Lopez-Trascasa M. Eculizumab in the treatment of atypical hemolytic uremic syndrome in infants. *Am J Kidney Dis.* 2012; 59: 707–10.
19. Kavanagh D, Richards A, Goodship T, Jalanko H. Transplantation in atypical hemolytic uremic syndrome. *Semin Thromb Hemost.* 2010; 36: 653–9.
20. Zuber J, Le Quintrec M, Krid S, Bertoye C, Gueutin V, Lahoche A, et al. Eculizumab for atypical hemolytic uremic syndrome recurrence in renal transplantation. *Am J Transplant.* 2012; 12: 3337–54.
21. Bruyand M, Mariani-Kurdjian P, Gouali M, de Valk H, King LA, Le Hello S, et al. Hemolytic uremic syndrome due to Shiga toxin-producing *Escherichia coli* infection. *Med Mal Infect.* 2018; 48: 167–74.

Avtorica za dopisovanje:

Mirjam Močnik, dr. med.

Klinika za pediatrijo, Univerzitetni klinični center Maribor

Enota za pediatrično nefrologijo in arterijsko hipertenzijo  
Ljubljanska ulica 5, 2000 Maribor

e-mail: mirjammocnik91@gmail.com



# VLOGA RADIOLOGA PRI OBRAVNAVI OTROK Z REDKIMI BOLEZNIMI LEDVIC

## THE ROLE OF THE RADIOLOGIST IN THE MANAGEMENT OF CHILDREN WITH RARE KIDNEY DISEASES

Nina Schweighofer<sup>1,2</sup>, Matija Žerdin<sup>1,2</sup>, Mitja Rupreht<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> Radiološki oddelek, Univerzitetni klinični center Maribor

<sup>2</sup> Medicinska fakulteta Maribor, Univerza v Mariboru

### IZVLEČEK

Redke ledvične bolezni so heterogena skupina bolezenskih stanj. Njihovo razširjenost v Evropi ocenjujejo na 60–80/100.000 prebivalcev. V večini so genetsko pogojene. Zaradi pomanjkanja standardiziranih diagnostičnih postopkov je njihovo zgodnje diagnosticiranje pomemben klinični izliv. V diagnostični obravnavi otroka s sumom na redko ledvično bolezen je na prvem mestu ultrazvočna preiskava, ki jo glede na ugotovitve lahko nadgradimo z ostalimi slikovnodiagnostičnimi postopki, kot so ultrazvočna preiskava (UZ) s kontrastnim sredstvom, magnetnoresonančno slikanje (MRI) in računalniška tomografija (CT), redko tudi digitalna subtraktijska angiografija, ki je navadno uvod v intervencijski poseg. V prispevku opisujemo radiološke značilnosti redkih ledvičnih bolezni, mednarodne radiološke diagnostične smernice in radiološko spremljanje pediatričnih bolnikov z redkimi ledvičnimi boleznimi. Natančneje opisujemo tiste redke ledvične bolezni, s katerimi imamo klinične izkušnje in jih poznamo predvsem v radiološkem pomenu. Gre predvsem za cistične ledvične bolezni in redke ledvične bolezni v sklopu nevrokutanih sindromov.

**Ključne besede:** redke bolezni ledvic, diagnosticiranje, ultrazvok, radiološke smernice, otrok.

### UVOD

Redke bolezni so v evropskih državah opredeljene kot bolezni, ki prizadenejo manj kot enega na 2000 prebivalcev (1). Skupina redkih ledvičnih bolezni obsega vsaj 150 različnih entitet, njihova razširjenost v Evropi pa je 60–80/100.000 prebivalcev. Razširjenost nekaterih redkih ledvičnih bolezni ali sindromov, v sklopu katerih se pojavljajo ledvične bolezenske spremembe, predstavljamo v Tabeli 1. Vsaj 10 % odraslih in velika večina otrok, ki potrebujejo zdravljenje z dializo, ima genetsko pogojeno obliko ledvične bolezni, te bolezni pa so tudi peti najpogosteji vzrok kronične ledvične odpovedi. Podedovane

### ABSTRACT

Rare kidney diseases are a heterogeneous group of pathologies, which have a prevalence of about 60–80 cases per 100 000 in European countries. Most of these diseases are inherited. Due to the lack of standardised diagnostic procedures, their early diagnosis poses a clinical challenge. The first imaging modality used in the diagnostic evaluation of a child with a suspected rare kidney disease is an ultrasound examination. In view of the findings, several other imaging modalities can be added, such as the ultrasound examination with a contrast agent, magnetic resonance imaging, computed tomography, and in rare instances, digital subtraction angiography, usually as the introduction to an interventional procedure. In our article, we describe the imaging characteristics, international diagnostic radiological guidelines and imaging follow-up of paediatric patients with rare kidney diseases. We mainly focus on those rare kidney diseases with which we have clinical experience and are familiar with them in the radiological context, mostly cystic kidney diseases and rare kidney diseases as a part of neurocutaneous syndromes.

**Key words:** rare kidney diseases, diagnostics, ultrasound, radiological guidelines, child.

ledvične bolezni navadno spremljajo sistemski zapleti s pogosto pridruženimi variabilnimi fenotipi (2,3). Zaradi pomanjkanja standardiziranih diagnostičnih postopkov in splošno skopega znanja o patofiziologiji redkih ledvičnih bolezni je njihovo zgodnje diagnosticiranje pomemben klinični izliv. Radiološko slikovno diagnosticiranje je pri odkrivanju redkih ledvičnih bolezni pri otrocih sicer izjemno pomembno, a moramo poudariti predvsem multidisciplinarnost kliničnega pristopa. Zgolj radiološke metode za postavitev dokončne diagnoze namreč niso dovolj specifične, pa vendar lahko smiselnou usmerijo nadaljnji diagnostični postopek.

Tabela 1: Redke ledvične bolezni ali sindromi, v sklopu katerih se pojavljajo ledvične bolezenske spremembe, in njihova razširjenost v evropskih državah (4–8).

| Redke ledvične bolezni ali sindromi, v sklopu katerih se pojavljajo ledvične bolezenske spremembe | avtosomno dominantna policistična ledvična bolezen | avtosomno recesivna policistična ledvična bolezen | tuberozna skleroza | nefronoftiza | Meckel-Gruberjev sindrom | Bardet-Biedlov sindrom |
|---|--|---|--------------------|--------------|--------------------------|------------------------|
| Razširjenost  | 5/10.000   | 1/20.000  | 1/25.000           | 1/100.000    | 1/13.250–140.000         | 1–9/ 1.000.000         |

## RADIOLOŠKE ZNAČILNOSTI REDKIH LEDVIČNIH BOLEZNI PRI OTROCIH

Prva radiološka preiskava v diagnostičnem algoritmu pri kliničnem sumu na redko ledvično bolezen pri otrocih je ultrazvočna (UZ) preiskava. Njene prednosti so neinvazivnost, odsotnost ionizirajočega sevanja, ponovljivost in možnost prenatalnega diagnosticiranja (9), osnovna pomanjkljivost pa je subjektivnost preiskave, ki je odvisna od spretnosti in izkušenj izvajalca, kar je pomembno predvsem pri otrocih, ki pri preiskavi težje sodelujejo. Priporočamo, da UZ preiskavo izvaja izkušen pediatrični radiolog, ki uporabi sondu z najvišjo možno ločljivostjo. Po presoji radiologa lahko UZ preiskavo nadgradimo z dopplerskimi modalitetami, UZ kontrastnimi sredstvi in elastografijo. Računalniška tomografija (CT) in magnetnoresonančno slikanje (MRI) kot preiskavi prve izbire nista primerni, a lahko pomembno dopolnilna UZ preiskava. Če ultrazvočni izvidi niso dovolj povedni oz. če spremembe, odkrite z UZ preiskavo, potrebujejo podrobnejšo opredelitev, pri otrocih priporočamo MRI, saj za razliko od CT ne predstavlja pomembne sevalne obremenitve (10).

Pri prvi UZ preiskavi sečil je izjemno pomembno, da najprej ocenimo velikost ledvic in jo primerjamo z normirano vrednostjo za starost in spol. Opredeliti moramo tudi ehogenost ledvičnega parenhima v primerjavi s parenhimom jeter, oceniti kortikomedularno diferenciacijo ter opredeliti prisotnost morebitnih cist. Sledita UZ preiskava ter ocena obeh sečevodov in mehurja (9,10).

Pogost radiološki znak redkih ledvičnih bolezni so ledvične ciste, ki jih opredelimo kot tekočinske kolekcije znotraj ledvičnega parenhima. Razdelimo jih na enostavne in na kompleksne. Enostavne ciste ustrezajo naslednjim UZ merilom: nimajo notranjih odbojev (anehogenost), niso septirane, so okrogle ali ovalne oblike, imajo ostro omejene tanke stene in pri uporabi UZ dopplerskih modalitet ne kažejo znakov prekrvljenosti (11). Njihova pojavnost pri otrocih je manj kot 0,5 % (11). Otroci, pri katerih najdemo solitarno enostavno ledvično cisto, potrebujejo natančno klinično obravnavo s poudarkom na družinski anamnezi.

Priporočljivo je, da v roku enega leta opravimo kontrolno UZ preiskavo sečil. Enostavna cista je namreč pri otrocih lahko prva manifestacija redkih cističnih ledvičnih bolezni (12).

Cistične ledvične bolezni so heterogena skupina bolezni, ki jih v grobem razdelimo na genetske cistične bolezni (avtosomno recesivna policistična ledvična bolezen (ARPKD), avtosomno dominantna policistična ledvična bolezen (ADPKD), medularna cistična ledvična bolezen), obstruktivne cistične bolezni (multicistična displazija, cistična displazija), pridobljene cistične bolezni (enostavne ciste, pridobljene ciste kot posledica uremije) in ciste, povezane s sistemskimi boleznimi (tuberozna skleroza in von Hippel-Lindauov sindrom) (13). Poleg cističnih ledvičnih bolezni obstajajo tudi druge redke ledvične bolezni, ki se izrazijo že v otroštvu (3). V nadaljevanju predstavljamo radiološke značilnosti redkih ledvičnih bolezni pri otrocih.

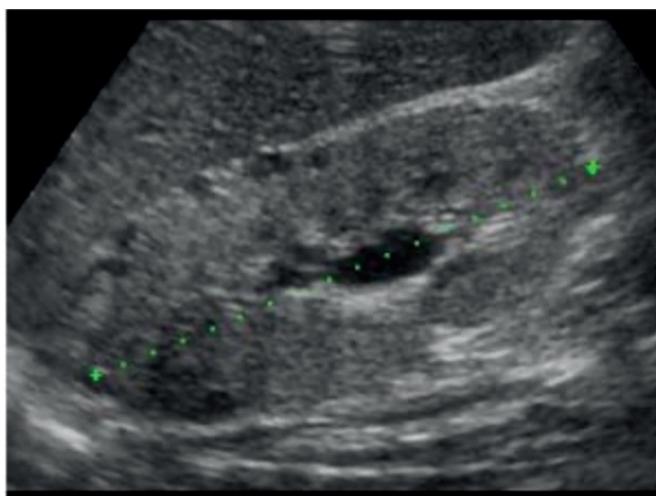
### Avtosomno recesivna policistična ledvična bolezen

Avtosomno recesivna policistična ledvična bolezen (ARPKD) je redka genetsko pogojena bolezen, ki je posledica mutacije v genu *PKHD1* na kromosomu 6p. Za bolezen so značilne vretenaste razširitev distalnih tubulov in zbiralc. To vodi v nastanek drobnih cist, ki so vzrok povečanega volumna ledvic in okrnjenega ledvičnega delovanja. Pojavnost ARPKD je približno 1/20.000 živorojenih otrok (14).

Ledvici otroka z ARPKD sta obojestransko povečani. Ultrazvočno ugotavljamo slabšo kortikomedularno diferenciacijo in heterogeno povečano ehogenost ledvičnega parenhima z značilnim videzom vzorca »sol in poper« (angl. salt-and-pepper pattern) (Slika 1). Značilni vzorec je odraz številnih drobnih cist, ki so na meji ustrezne velikosti za njihovo odkritje in zato prispevajo k neobičanji ehogenosti ledvice (10). Že prenatalno lahko vidimo povečane hiperehogene ledvice, ki skupaj z oligohidramnijem kažejo na izjemno težko obliko bolezni in zgodnjo potrebo po zdravljenju z dializo (15). V sklopu ARPKD so lahko prizadeta tudi jetra, kar se lahko kaže s prirojeno fibrozo jeter. Ob utemeljenem sumu na ARPKD

je smiselna tudi UZ preiskava trebuha, ki lahko razkrije povečana jetra, zrnato hiperehogeno strukturo jetrnega parenhima, periportalno fibrozo, razširjene znotrajjetne žolčne vode in cistične spremembe. Nemalokrat lahko ob spremenjenem jetnem parenhimu zasledimo tudi znake portalne hipertenzije (spremenjen pretok krvi v portalnih žilah, kolaterale in splenomegalijo) (16).

UZ ledvic je najbolj uporabna radiološka slikovna metoda za diagnosticiranje ARPKD, a sama po sebi ni dovolj in zahteva nadaljnje diagnosticiranje, ki vključuje družinsko anamnezo, klinični pregled in genetsko testiranje. MRI in magnetnoresonančno holangiopankreatografijo (MRCP) izvajamo le pri bolnikih s pridruženimi kliničnimi zapleti bolezni jeter (10). Med diferencialnodiagnostične možnosti uvrščamo tudi prijenojeno fibrozo jeter, atipično ADPKD, bolezen, povezano z motnjo v delovanju gena *HNF1B*, ostale ciliopatije (npr. nefronoftizo), sindrom kratko rebro-polidaktilija in Bardet-Biedlov sindrom. Prenatalno imajo ledvice podoben videz tudi pri Meckel-Gruberjevem sindromu, a ga vedno spremljajo anomalije osrednjega živčnega sistema (17). Pri otrocih z znano ARPKD zaradi odkrivanja portalne hipertenzije priporočamo vsakoletne ultrazvočne preglede. Pri otrocih z napredujočo obliko bolezni in slabšanjem ledvične funkcije je po klinični presoji pediatričnega nefrologa potrebno tudi spremljanje velikosti ledvic (18).



Slika 1: Longitudinalna projekcija desne ledvice na ultrazvočni preiskavi pri otroku z avtosomno recesivno policistično bolezni ledvic (ARPKD). Vidimo povečano ledvico s številnimi drobnimi cistami in parenhim z videzom vzorca »sol in poper«.

### **Avtosomno dominantna policistična ledvična bolezen**

Avtosomno dominantna policistična ledvična bolezen (ADPKD) je posledica mutacij v enem od genov, ki kodirata membransko beljakovino policistin 1 (PKD1) ali policistin 2 (PKD2). Gre za najpogostejo cistično ledvično bolezen, ki je tudi eden osnovnih vzrokov kronične ledvične odpovedi. Pojavnost ADPKD je približno 1/400–1000 živorojenih otrok (19). V večini primerov ADPKD odkrijemo šele v odraslosti. Pri bolnikih so v obeh ledvicah prisotne ciste, ki se postopno povečujejo. Zelo redko (pri 2–5 % vseh bolnikov) gre za hudo neonatalno obliko bolezni z visoko smrtnostjo. Od ARPKD se razlikuje samo histološko in glede na rezultate genetske analize (20).

Za ADPLD je značilen postopen razvoj multiplih kortikalnih in medularnih cist, lahko že od zgodnjega otroštva (Slika 2). V redkih primerih se bolezen izrazi prenatalno s hiperehogenostjo ledvičnega korteksa in povečanimi ledvicami. Ciste se lahko pojavijo prenatalno, v večini primerov pa v otroštvu. Meril, ki veljajo za UZ diagnosticiranje ADPKD pri bolnikih, starejših od 15 let (tri ali več enostranskih ali obojestranskih cist), ne moremo posplošiti na mlajše otroke, saj imajo pri njih prenizko občutljivost (21). Pri bolnikih, mlajših od 15 let, s pozitivno družinsko anamnezo in vsaj eno ledvično cisto ali povečanima ledvicama ali obojim obstaja velika verjetnost ADPKD, ki zahteva UZ preiskavo sečil, podrobno klinično nefrološko obravnavo in genetsko testiranje (10). Sistematično slikovno diagnostično presejanje otrok s pozitivno družinsko anamnezo je v trenutnih smernicah za obravnavo otrok z ADPKD etično sporno, saj se bolezen pogosto izrazi šele v odraslosti. Starše, ki vztrajajo pri slikovnem diagnosticiranju brezsimptomnih otrok, zato raje napotimo na genetsko svetovanje (22,23).

UZ preiskava je najbolj uporabna slikovna metoda za diagnosticiranje ADPKD, s katero lahko pri zgodnji obliki bolezni odkrijemo povečani hiperehogeni ledvici, ki ju radiološko ne moremo razlikovati od ARPKD in ostalih glomerulocističnih bolezni (5). V nejasnih primerih lahko pri bolnikih opravimo tudi MRI, ki je sicer uporabna slikovnodiagnostična metoda tudi za natančno opredelitev volumna ledvic (24). V redkih primerih ADPKD ugotavljamo tudi prizadetost jeter. Pri otrocih s spremljajočimi nevrološkimi ali dermatološkimi simptomi je diferencialnodiagnostična možnost tuberozna skleroz. Ostale diferencialne diagnoze so policistična bolezen jeter, von Hippel-Lindauov sindrom in bolezen, povezana z motnjo v delovanju gena *HNF1B* (25).



Slika 2: Avtosomno dominantna policistična ledvična bolezen pri 10-letni deklici. Ultrazvočni prikaz leve ledvice. V kortexu vidimo dve hipoehogeni cisti.

### Tuberozna skleroza

Tuberozna skleroza je avtosomno dominantno dedna genetska motnja, ki jo uvrščamo med nevrokutane sindrome. Za bolezen je značilen pojav hamartomov v različnih organih. Je posledica mutacije v genu *TSC1* na 9. kromosому in genu *TSC2* na 16. kromosому. Geni kodirata beljakovini hamartin in tuberin ter igrata pomembno vlogo v uravnavanju celičnih proliferacij in diferenciacije. Razširjenost bolezni je 1/25.000; po ocenah je na svetu približno 1,5 milijona bolnikov s tuberozno sklerozo (6). Tuberozna skleroza je bolezen s širokim kliničnim spektrom in najpogosteje prizadene ledvice, možgane, kožo, pljuča, mrežnico in srce (26). Klasična triada obsega obrazne kožne adenome, epilepsijo in duševno zaostalost. Najpomembnejše ledvične bolezenske spremembe so ledvični angiomiolipomi (AML), tj. benigni hamartomi, ki so sestavljeni iz gladkomiščnega tkiva, maščobnega tkiva in žil ter so pri otrocih s tuberozno sklerozo prisotni v 70–80 % (27). Najpomembnejši zaplet je razpok AML zaradi anevrizmatskih razširitev neobičajnega in kompleksnega ožiljenja AML. Intervencijska radiološka metoda zdravljenja v primeru krvavitve ob rupturi AML je transarterijska embolizacija (TAE), pred katero navadno opravimo digitalno subtraktionsko angiografijo (DSA). TAE pogosteje izvajamo pri odraslih bolnikih, opisujejo pa tudi nekaj primerov tovrstnega zdravljenja pri otrocih ob krvavitvi zaradi rupture AML (28). Pomemben del diagnostičnega procesa, spremljanja in načrtovanja zdravljenja bolnikov s tuberozno sklerozo je radiološko diagnosticiranje.

Diagnostični postopek odkrivanja tuberozne skleroze sloni na izpolnjevanju diagnostičnih meril, na kliničnih značilnostih in na rezultatih slikovnih preiskav (predvsem MRI možganov). Prizadetost ledvic najprej ocenimo z UZ preiskavo, za natančnejšo opredelitev pa opravimo tudi MRI. Z UZ preiskavo lahko odkrijemo ledvične ciste ali AML (Slika 3). AML so neostro omejene nehomogene hiperehogene do izoechogene spremembe v ledvičnem

parenhimu, katerih ehogenost določa predvsem vsebnost maščobe. Maščobno bogati AML so bolj hiperehogeni kot maščobno revni AML, ki so v primerjavi s preostalim ledvičnim parenhimom izoechogeni, zato jih ultrazvočno težje diagnosticiramo (29). Za maščobno revne AML priporočamo slikovno diagnosticiranje z MRI (10), saj omogoča hkratno diagnosticiranje multiplih obojestranskih ledvičnih cist, ki se pojavijo pri 40 % vseh otrok s tuberozno sklerozo (27). Za slikovno sledenje otrok z znano tuberozno sklerozo priporočamo redno vsakoletno UZ preiskavo sečil. Ob prisotnosti multiplih cist in maščobno revnih AML, ki jih je težje differencirati, ter slabši preglednosti ledvic priporočamo sledenje z MRI (10). Pri AML, večjih od 3 cm, priporočamo vsakoletno sledenje z MRI (30). Pri bolnikih, starejših od 12 let, svetujemo sledenje z MRI na 1–3 leta glede na klinično presojo (kot pri odraslih) (10).



Slika 3: Longitudinalna projekcija leve ledvice na ultrazvočni preiskavi pri otroku s tuberozno sklerozo. Prva puščica prikazuje kortikalno cisto, druga puščica pa maščobno bogat angiomiolipom.

### Multicistična displastična ledvica

Multicistična displastična ledvica (MCDK) je prirojena razvojna anomalija s pojavnostjo 1/1000–4300 živorojenih otrok (32). MCDK sestavlja številne ciste, ki med seboj ne komunicirajo in so različnih velikosti. V MCDK praviloma ni normalnega ledvičnega parenhima (31). MCDK je pogosteje prisotna na levi strani in se bolj pogosto pojavlja pri dečkih. V večini primerov (60–80 %) jo diagnosticiramo prenatalno (31). O vzrokih nastanka MCDK še razpravlja. Največ dokazov podpira teorijo o ledvični pelvično-uretralni atreziji, ki preprečuje odtok urina ter povzroči hidronefroz in MCDK (33). Obojestransko MCDK povezujemo z izrazitim oligohidramnijem in nezadostnim razvojem pljuč, ki pogosto vodita v perinatalno smrt. Enostranska MCDK je lahko izolirana najdba, a so ji v približno 15 % pridružene tudi zunajledvične anomalije (34). Z UZ moramo čim prej opredeliti kontralateralno ledvico ter izključiti displazio in preostale prijnjene uropatije, saj pri bolnikih z MCDK bistveno spremeni napoved izida bolezni (35).

Pri bolnikih z enostransko MCDK funkcionalnega diagnosticiranja v smislu scintigrafije ne priporočamo, zlasti če je kontralateralna ledvica strukturno normalna. V večini multidisciplinarnih centrov rutinske nefrektomije MCDK ne izvajajo več, zato dokazovanje disfunkcionalnosti MCDK ni več tako pomembno, saj dodatno obremeniti normalno delovanje funkcionalne ledvice (36). Pri otrocih z enostransko MCDK je potrebno UZ spremeljanje druge ledvice, saj je za funkcionalno ledvico značilna kompenzatorna hipertrofija, ki je izjemno pomembna že v otroštvu (Slika 4). Pogostost UZ kontrolnih pregledov se v posameznih ustanovah razlikuje in je odvisna od posameznega primera in bolnikovega kliničnega stanja. Praviloma kar 95 % otrok razvije kompenzatorno hipertrofijo normalno delujoče ledvice do tretjega leta starosti (37). Potrebno je tudi nefrološko spremeljanje z diagnosticiranjem arterijske hipertenzije in proteinurije. Pri otrocih, ki do odraslosti ne razvijejo kompenzatorne hipertrofije funkcionalne ledvice, je večje tveganje razvoja napredajoče kronične ledvične bolezni, zato je bolj kot slikovno diagnosticiranje pomembno redno spremeljanje ledvičnega delovanja, ki ga priporočamo samo ob morebitnih zapletih, npr. okužbah, bolečinah, krvavitvi itd. (38). Pri otrocih in mladostnikih z MCDK je verjetnost maligne preobrazbe v smislu Wilmsovega tumorja zanemarljiva, zato slikovnega diagnosticiranja zgolj v ta namen ne priporočamo (10). V nekaterih raziskavah pri otrocih z znaki hidronefroze normalno delujoče kontralateralne ledvice poročajo o smiselnosti sistematičnega izključevanja vezikoureternega refluxa (VUR) (32) z UZ preiskavo s kontrastnim sredstvom (ultrazvočna mikcijska cistouretrografija, UMCG). Ocenjujejo, da ima približno 17 % bolnikov z enostransko MCDK VUR na kontralateralni ledvici (39). Posebna pozornost je potrebna pri bolnikih z znaki hidronefroze ali/in znaki okužbe sečil. Izrednega pomena je hitro diagnosticiranje VUR funkcionalne kontralateralne ledvice, saj lahko s pravočasnim zdravljenjem preprečimo razvoj refluksne nefropatije normalno delujoče ledvice (32,39).



Slika 4: Ultrazvočni videz enostranske multicistične displastične ledvice pri enomesecni deklici.

## ZAKLJUČEK

Diagnosticiranje redkih ledvičnih bolezni je pri otrocih izjemno zahtevno, tako z vidika nefrološke obravnave kot tudi z vidika radiološke obravnave. Pri nekaterih redkih ledvičnih boleznih mednarodnih radioloških smernic za njihovo obravnavo še ni, zato je za ustrezno zdravstveno oskrbo otrok z redko ledvično boleznjijo odločilno multidisciplinarno sodelovanje. Multidisciplinarni tim vodi pediatrični nefrolog, ki sodeluje s pediatričnim radiologom, kliničnim genetikom, otroškim psihologom in dietetikom. Obravnavo naj poteka v multidisciplinarnem centru z izkušnjami pri diagnosticiranju in zdravljenju redkih ledvičnih bolezni. V prispevku predstavljamo slikovni algoritmom obravnave redkih ledvičnih bolezni pri otrocih, kot ga priporočajo v strokovni literaturi, ter opisujemo bolezenska stanja, s katerimi imamo največ radioloških izkušenj. Hkrati povzemamo smernice primarnega diagnosticiranja in spremeljanja otrok s posameznimi ledvičnimi boleznimi. Ker gre za redka in s tem slabo poznana bolezenska stanja, želimo prispetati k splošnemu razumevanju radiološkega diagnostičnega pristopa pri otrocih z redkimi ledvičnimi boleznimi.

## LITERATURA

1. Schieppati A, Henter JI, Daina E, Aperia A. Why rare diseases are an important medical and social issue. Lancet. 2008; 371: 2039-41.
2. Devuyst O, Knoers NV, Remuzzi G, Schaefer F. Rare inherited kidney diseases: challenges, opportunities, and perspectives. Lancet. 2014; 383: 1844-59.
3. Soliman NA. Orphan kidney diseases. Nephron Clin Pract. 2012; 120: c194-9.
4. Solazzo A, Testa F, Giovanella S, Busutti M, Furci L, Carrera P, et al. The prevalence of autosomal dominant polycystic kidney disease (ADPKD): a meta-analysis of European literature and prevalence evaluation in the Italian province of Modena suggest that ADPKD is a rare and underdiagnosed condition. PLoS One. 2018; 13: e0190430.
5. Bergmann C. ARPKD and early manifestations of ADPKD: the original polycystic kidney disease and phenocopies. Pediatr Nephrol. 2015; 30: 15-30.
6. Baron Y, Barkovich AJ. MR imaging of tuberous sclerosis in neonates and young infants. Am J Neuroradiol. 1999; 20: 907-16.
7. Barisic I, Boban L, Loane M, Garne E, Wellesley D, Calzolari E, et al. Meckel-Gruber syndrome: a population-based study on prevalence, prenatal diagnosis, clinical features, and survival in Europe. Eur J Hum Genet. 2015; 23: 746-52.
8. Forsythe E, Kenny J, Bacchelli C, Beales PL. Managing Bardet-Biedl syndrome — now and in the future. Front Pediatr. 2018; 6 (23).
9. Riccabona M, Avni FE, Blickman JG, Dacher JN, Darge K, Lobo ML, et al. Imaging recommendations in paediatric uroradiology: minutes of the ESPR workgroup session on urinary tract infection, fetal hydronephrosis, urinary tract ultrasonography and voiding cystourethrography, Barcelona, Spain, June 2007. Pediatr Radiol. 2008; 38: 138-45.
10. Gimpel C, Avni EF, Breysem L, Burgmaier K, Caroli A, Cetiner M, et al. Imaging of kidney cysts and cystic kidney diseases in children: an International Working Group Consensus Statement. Radiology. 2019; 290: 769-82.

11. Whelan TF. Guidelines on the management of renal cyst disease. *Can Urol Assoc J.* 2010; 4: 98–9.
12. Ravine D, Gibson RN, Donlan J, Sheffield LJ. An ultrasound renal cyst prevalence survey: specificity data for inherited renal cystic diseases. *Am J Kidney Dis.* 1993; 22: 803–7.
13. Lonergan GJ, Rice RR, Suarez ES. Autosomal recessive polycystic kidney disease: radiologic-pathologic correlation. *RadioGraphics.* 2000; 20: 837–55.
14. Zerres K, Mucher G, Becker J, Steinkamm C, Rudnik-Schoneborn S, Heikkila P, et al. Prenatal diagnosis of autosomal recessive polycystic kidney disease (ARPKD): molecular genetics, clinical experience, and fetal morphology. *Am J Med Genet.* 1998; 76: 137–44.
15. Burgmaier K, Kunzmann K, Ariceta G, Bergmann C, Buescher AK, Burgmaier M, et al. Risk factors for early dialysis dependency in autosomal recessive polycystic kidney Disease. *J Pediatr.* 2018; 199: 22–8.
16. Luoto TT, Pakarinen MP, Jahnukainen T, Jalanko H. Liver disease in autosomal recessive polycystic kidney disease: clinical characteristics and management in relation to renal failure. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2014; 59: 190–6.
17. Erger F, Bruchle NO, Gembruch U, Zerres K. Prenatal ultrasound, genotype, and outcome in a large cohort of prenatally affected patients with autosomal-recessive polycystic kidney disease and other hereditary cystic kidney diseases. *Arch Gynecol Obstet.* 2017; 295: 897–906.
18. Adeva M, El-Youssef M, Rossetti S, Kamath PS, Kubly V, Consugar MB, et al. Clinical and molecular characterization defines a broadened spectrum of autosomal recessive polycystic kidney disease (ARPKD). *Medicine (Baltimore).* 2006; 85: 1–21.
19. Ong AC, Harris PC. Molecular pathogenesis of ADPKD: the polycystin complex gets complex. *Kidney Int.* 2005; 67: 1234–47.
20. Harris PC, Torres VE. Polycystic kidney disease. *Annu Rev Med.* 2009; 60: 321–37.
21. Pei Y, Obaji J, Dupuis A, Paterson AD, Magistroni R, Dicks E, et al. Unified criteria for ultrasonographic diagnosis of ADPKD. *J Am Soc Nephrol.* 2009; 20: 205–12.
22. Rangan GK, Alexander SI, Campbell KL, Dexter MA, Lee VW, Lopez-Vargas P, et al. KHA-CARI guideline recommendations for the diagnosis and management of autosomal dominant polycystic kidney disease. *Nephrology (Carlton).* 2016; 21: 705–16.
23. Gimpel C, Bergmann C, Bockenhauer D, Breysem L, Cadnapaphornchai MA, Cetiner M, et al. International consensus statement on the diagnosis and management of autosomal dominant polycystic kidney disease in children and young people. *Nat Rev Nephrol.* 2019; 15: 713–26.
24. Cadnapaphornchai MA, Masoumi A, Strain JD, McFann K, Schrier RW. Magnetic resonance imaging of kidney and cyst volume in children with ADPKD. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2011; 6: 369–76.
25. Granata A, Sessa A, Righetti M, Cordaro S, Leone G, Figura M, et al. Juvenile renal cell carcinoma as first manifestation of von Hippel-Lindau disease. *J Nephrol.* 2004; 17: 306–10.
26. Curatolo P, Bombardieri R, Jozwiak S. Tuberous sclerosis. *Lancet.* 2008; 372: 657–68.
27. Umeoka S, Koyama T, Miki Y, Akai M, Tsutsui K, Togashi K. Pictorial review of tuberous sclerosis in various organs. *Radiographics.* 2008; 28: e32.
28. Winterkorn E, Daouk G, Anupindi S, Thiele E. Tuberous sclerosis complex and renal angiomyolipoma: case report and review of the literature. *Pediatr Nephrol.* 2006; 21: 1189–93.
29. Northrup H, Krueger DA. Tuberous sclerosis complex diagnostic criteria update: recommendations of the 2012 International Tuberous Sclerosis Complex Consensus Conference. *Pediatr Neurol.* 2013; 49: 243–54.
30. Buj Pradilla MJ, Martí Balleste T, Torra R, Villacampa Auba F. Recommendations for imaging-based diagnosis and management of renal angiomyolipoma associated with tuberous sclerosis complex. *Clin Kidney J.* 2017; 10: 728–37.
31. Onal B, Kogan BA. Natural history of patients with multicystic dysplastic kidney – what follow up is needed? *J Urol.* 2006; 176: 1607–11.
32. Sarhan OM, Alghanbar M, Alsulaihim A, Alharbi B, Alotay A, Nakshabandi Z. Multicystic dysplastic kidney: impact of imaging modality selection on the initial management and prognosis. *J Pediatr Urol.* 2014; 10: 645–9.
33. Eickmeyer AB, Casanova NF, He C, Smith EA, Wan J, Bloom DA, et al. The natural history of the multicystic dysplastic kidney – is limited follow-up warranted? *J Pediatr Urol.* 2014; 10: 655–61.
34. Schreuder MF, Westland R, van Wijk JA. Unilateral multicystic dysplastic kidney: a meta-analysis of observational studies on the incidence, associated urinary tract malformations and the contralateral kidney. *Nephrol Dial Transplant.* 2009; 24: 1810–8.
35. Westland R, Schreuder MF, Bokenkamp A, Spreeuwenberg MD, van Wijk JA. Renal injury in children with a solitary functioning kidney – the KIMONO study. *Nephrol Dial Transplant.* 2011; 26: 1533–41.
36. Mattioli G, Pini-Prato A, Costanzo S, Avanzini S, Rossi V, Basile A, et al. Nephrectomy for multicystic dysplastic kidney and renal hypodysplasia in children: where do we stand? *Pediatr Surg Int.* 2010; 26: 523–8.
37. Gaither TW, Patel A, Patel C, Chuang KW, Cohen RA, Baskin LS. Natural history of contralateral hypertrophy in patients with multicystic dysplastic kidneys. *J Urol.* 2018; 199: 280–6.
38. Aslam M, Watson AR. Unilateral multicystic dysplastic kidney: long term outcomes. *Arch Dis Child.* 2006; 91: 820–3.
39. Erlich T, Lipsky AM, Braga LH. A meta-analysis of the incidence and fate of contralateral vesicoureteral reflux in unilateral multicystic dysplastic kidney. *J Pediatr Urol.* 2019; 15: 77.e1–7.

Avtor za dopisovanje:

Nina Schweighofer, dr. med.

Univerzitetni klinični center Maribor

Radiološki oddelek

Ljubljanska ulica 5, 2000 Maribor

e-mail: nina.schweighofer@outlook.com

# VLOGA MEDICINSKE SESTRE PRI OBRAVNAVI BOLNIKA Z REDKO LEDVIČNO BOLEZNIJO

## THE ROLE OF THE NURSE IN THE TREATMENT OF A PATIENT WITH A RARE KIDNEY DISEASE

Monika Pevec

Klinika za pediatrijo, Univerzitetni klinični center Maribor

### IZVLEČEK

Obravnavna bolnikov z redko ledvično bolezni je zahtevna, zato je potrebno sodelovanje strokovnjakov različnih področij z osredotočenostjo na bolnika. Medicinske sestre bolnike obravnavamo po procesni metodi zdravstvene nege.

**Ključne besede:** redke ledvične bolezni, obravnavna, zdravstvena nega.

### UVOD

Bolniki z redkimi ledvičnimi boleznimi potrebujejo pomoč osebja s strokovnim znanjem in nenehno izobraževanje strokovnjakov, ki jih zdravijo in obravnavajo.

Sodobna zdravstvena nega medicinske sestre postavlja pred nenehne izzive. Razvoj medicine je hiter, simptomi bolezni so vse bolj kompleksni in tudi vse več novih bolezni je, ki jih odkrijemo. Na socialnih omrežjih je veliko (pravih in žal tudi napačnih) podatkov. Kljub vsemu sta nujni poznavanje osnovne zdravstvene nege otroka z ledvično boleznijo in dobro timsko sodelovanje, ki omogočata učinkovito izmenjavo podatkov in navodil, specifično opazovanje ter diagnosticiranje in zdravljenje.

### REDKE LEDVIČNE BOLEZNI

Redke ledvične bolezni obravnavajo v centrih, ki so povezani v Evropsko referenčno mrežo za redke ledvične bolezni (angl. The European rare kidney disease reference network, ERKNet). Njihov namen je širjenje znanja za zagotavljanje najboljše oskrbe bolnikov v vseh evropskih državah. Eden od centrov je tudi Klinika za pediatrijo Univerzitetnega kliničnega centra Maribor. Od 512 milijonov ljudi v Evropski uniji imata redko ledvično bolezen 2 milijona. Med redke ledvične bolezni uvrščamo:

- dedne in pridobljene bolezni z izgubo beljakovin;
- dedne in pridobljene ledvične bolezni z izgubo soli;

### ABSTRACT

The treatment of patients with rare kidney diseases is demanding, hence cooperation of professionals from various fields and focusing on the patient are necessary. Nurses treat these patients according to the nursing process method.

**Key words:** rare kidney diseases, treatment, nursing care.

- prirojene napake sečil;
- cistične bolezni ledvic;
- hemolitično-uremični sindrom;
- bolezni, povezane z ledvičnimi kamni;
- presnovne bolezni;
- kronične bolezni ledvic in dializo pri otrocih;
- presaditev ledvic pri otrocih (1).

Kljub redkosti moramo otroka z redko ledvično boleznijo obravnavati celostno, tj. z vidika zdravstvene obravnave nefrološkega bolnika, ki vključuje:

- antropometrične meritve (telesna masa, telesna višina, obseg trebuha, bokov, udov itd.);
- merjenje krvnega tlaka;
- laboratorijsko analizo urina in krvi;
- EKG (elektrokardiografijo);
- pregled tarčnih organov (ledvice, srce, očesno ozadje itd.).

Zdravstvena nega temelji na pridobivanju znanja ter spremnosti, saj obravnavava bolnika, družino in skupine ter temelji na kritičnem razmišljanju (2). Medicinske sestre in zdravniki se v prepričanjih glede obravnave in sodelovanja

razlikujejo, zato je izredno pomembno medpoklicno sodelovanje. Medicinske sestre izpostavljajo spoštovanje in zaupanje, zdravniki pa kompetence in pripravljenost pomagati (3).

## **ANATOMIJA IN FIZIOLOGIJA SEČIL**

Urin nastaja v ledvicaх in po sečevodih potuje v mehur. V mehuru se shranjuje urin, ki ga zadržuje sfinkter. Izločanje urina je nadzorovano (razen pri dojenčkih in majhnih otrocih), urin pa steče skozi sečnico. Izločanje urina nemoteno poteka z usklajenima sproščanjem sfinktra in detruzorskim krčenjem. Učinkovitost je večja pri popolnem praznjenju, ko potrebe po večjih detruzorskih tlakih ni (povzeto po navodilih naprave Urostym).

### **Zdravstvena nega bolnika z redko ledvično bolezni**

Bolnika obravnavamo po procesu zdravstvene nege. Ugotavljamo potrebe in ustrezne negovalne diagnoze:

- pripravljenost za doseganje višje ravni obvladovanja zdravja (00162),
- nevarnost za neuravnovešen volumen tekočin (00025),
- moteno izločanje urina (00016),
- nevarnost za neučinkovito prekravitev ledvic (00203),
- okrnjeno udobje (00214) (4).

Na podlagi negovalnih diagnoz opredelimo cilje in naredimo individualni načrt, ki se prepleta z diagnostično-terapevtskim programom. Proses vsakodnevno prilagajamo posamezniku ter ga nenehno spremojamo in izboljšujemo.

## **VREDNOTENJE**

Le z dobrim opazovanjem, sodelovanjem različnih strokovnjakov in individualnim načrtom lahko bolnika obravnavamo kakoostno in smo nanj resnično osredotočeni.

## **ZAKLJUČEK**

Redke ledvične bolezni so pomemben izviv za različne strokovnjake, ki morajo pri svojem delu dobro sodelovati in se osredotočiti na bolnika. Obravnavava v zdravstveni negi je individualna in prilagojena posamezniku. Bolniku lahko najbolje pomagamo s tvornim medsebojnim sodelovanjem in predvsem z osredotočenostjo nanj.

## **LITERATURA**

1. ERKNet, The European Rare Kidney Disease Reference Network. 2020 [cited 2020 Jan 26]. Available from: <https://www.erknet.org>.
2. Kantor SA. Pedagogical change in nursing education: one instructor's experience. *J Nurs Educ*. 2010; 49: 414–7.
3. Ovijač D. Medpoklicno sodelovanje in etika. *Obzornik zdravstvene nege* 2012; 46: 297–301.
4. Herdman HT, Kamitsuru S, eds. Negovalne diagnoze: definicije in klasifikacija, 2015- 2017. New York: Thieme Publishers; 2017.

Avtor za dopisovanje:

Monika Pevec, dipl. m. s., mag. zdr. - soc. man.  
Univerzitetni klinični center Maribor  
Klinika za pediatrijo  
Ljubljanska ulica 5, 2000 Maribor  
e-mail: monika.pevec@ukc-mb.si

# VLOGA PSIHOLOGA PRI OBRAVNAVI OTROK Z REDKO, KRONIČNO BOLEZNIJO LEDVIC

## THE ROLE OF THE PSYCHOLOGIST IN THE MANAGEMENT OF CHILDREN WITH RARE, CHRONIC KIDNEY DISEASES

*Jernej Vidmar*

Enota za otroško in mladostniško psihiatrijo, Klinika za pediatrijo, Univerzitetni klinični center Maribor

### IZVLEČEK

Redke bolezni ledvic pri otrocih nerедко vplivajo tudi na njihov duševni razvoj. Pojavijo se lahko težave na čustvenem, vedenjskem in socialnem področju, srečujemo pa se tudi z večjim tveganjem prilagoditvenih in duševnih motenj. Redke bolezni ledvic so najpogosteje dedne in kronične ter pomembno vplivajo na celotno družino. V prispevku pojasnjujemo, kako kronična bolezen vpliva na delovanje otroka in njegove družine ter kaj pogojuje boljšo ali slabšo sprejemanje kronične bolezni in njihovo prilagoditev nanjo. Posamezniki in družine na poti k čim bolj kakovostnemu življenju z bolezni jo potrebujejo celostno oskrbo in pomoč. Zato predstavljamo tudi nekatere oblike psihološke pomoči, ki lahko bolniku in njegovi družini pomagajo pri soočanju s kronično boleznjijo.

**Ključne besede:** redke bolezni, kronična bolezen, psihosocialni dejavniki, psihološka terapija.

### ABSTRACT

Rare kidney diseases can significantly influence the psychological development of a child. Difficulties can appear in the emotional, behavioural and social areas, and there is a high risk of developing adjustment and psychological disorders. Rare kidney diseases are most commonly hereditary and chronic, and they have an important influence on the whole family. In the article, we explain how chronic disease influences the child and his/her family's functioning, what determines the better or worse acceptance of and adjustment to the chronic disease. The individual and their family need total care and help on the way to a better quality of life with the illness. Some forms of psychological interventions that can help children and their families to cope with chronic illness are presented.

**Key words:** rare diseases, chronic disease, psychosocial factors, psychological therapy.

### UVOD

Opredelitev, kaj so redke bolezni, se v svetu razlikuje. V Evropi jih definiramo kot bolezni, ki prizadenejo 5 oseb ali manj na 10.000 prebivalcev. Redke bolezni ledvic vključujejo 150 in več različnih stanj. Večina je dednih, skupen pa jih je kronični, napredujoč, degenerativen in včasih življenje ogrožajoč potek. Diagnosticiranje, vodenje in zdravljenje bolezni so kompleksni postopki, zato lahko bolniki pred postavljivo natančne diagnoze več let obiskujejo različne zdravstvene ustanove. Za večino redkih bolezni velja, da učinkovitega zdravljenja ni, njihova zdravstvena oskrba pa je zahtevna, lahko tudi zelo draga. Redke bolezni v večini (75 %) prizadenejo otroke in kar tretjina otrok z redkimi boleznimi umre pred starostjo 5 let. Za redke bolezni je značilno, da jih spremišča visoka stopnja bolečine in trpljenja ter da pomembno vplivajo na kakovost življenja bolnikov in njihovih družin (1,2).

Pojav vsake kronične bolezni – ne glede na resnost diagnostičnih in terapevtskih postopkov ter posledic – v življenje posameznika in njegovih bližnjih vnese veliko sprememb, predvsem skrbi, strahov in stisk, ter pomeni izgubo varnosti. Je kronični vir stresa za otroka in njegovo družino ter lahko pogojuje več težav na čustvenem, vedenjskem in socialnem področju. Otroci s kronično boleznjijo v večji meri doživljajo prilagoditvene in psihične motnje (anksioszne motnje, depresijo, vedenjske težave, težave v šolskem funkcioniranju, težave na socialnem področju ipd.), ki lahko dodatno negativno vplivajo na zdravljenje in na potek bolezni ter zmanjšujejo kakovost življenja.

Kronična bolezen pri otroku vpliva na psihološko funkcioniranje celotne družine. Tudi drugi družinski člani gredo skozi proces prilaganja na bolezen, soočeni so s številnimi novimi nalogami, spremenjeno skrbjo in nego otroka ter z negotovostmi, strahovi, izgubami in žalostjo.

Bolezen jih morda omejuje v zadovoljevanju lastnih potreb, spremeni partnerski odnos ter tudi družinske in socialne odnose. Utrjeni so od usklajevanja premnogih obveznosti. Pogosto prezremo vpliv sprememb, ki jih kronična bolezen pri enem otroku prinese v življenje sorojencev (3).

Otrok s kronično boleznijo in njegova družina pri soočanju in prilagajanju na bolezen in njene posledice potrebujejo pomoč. V prispevku predstavljamo nekatere dejavnike in procese, ki vplivajo na funkciranje otrok s kronično boleznijo in njihovih družin ter so pomembni za razumevanje in načrtovanje potrebnih oblik psihološke pomoči.

## **VPLIV KRONIČNE LEDVIČNE BOLEZNI NA FUNKCIIONIRANJE OTROKA**

### **Razvojne in kognitivne težave**

Kronična bolezen ledvic lahko neugodno vpliva na akademske dosežke in šolsko funkciranje otrok ter tudi na njihov intelektualni in kognitivni razvoj. V nekaterih raziskavah na primer slabo delovanje ledvic povezujejo z zaostankom v razvoju besedne inteligentnosti in težavami na govorno-jezikovnem področju. Med drugim ugotavljajo, da je porazdelitev vrednosti intelektualnega količnika pri otrocih s kroničnimi boleznimi ledvic v splošnem nekoliko nižja kot pri otrocih oz. mladostnikih brez bolezni (4). Kognitivni zaostanki so povezani z obsegom ledvične disfunkcije ter razvojno stopnjo ob pojavu bolezenskih težav. Pogosto izostajanje od pouka (zaradi zdravniških pregledov, hospitalizacij, slabega počutja...) prav tako neugodno vpliva na šolsko uspešnost. Ugotavljajo, da se zaradi ledvične disfunkcije v večjem številu pojavljajo težave oz. primanjkljaji na področju posameznih kognitivnih funkcij, kot so pozornost, vidno-prostorsko procesiranje, spomin in posamezne izvršilne funkcije. Težave s pozornostjo vplivajo na pridobivanje novih znanj in spretnosti ter znižujejo učinkovitost pri preverjanjih znanj. Težave na področju takojšnjega in odloženega spomina omejujejo pomnenje informacij. Na vidno-prostorskem področju se težave kažejo predvsem na področju vizualne percepceje in vizualno-konstruktivnih spretnosti (5) ter lahko pomembno vplivajo na šolski uspeh, znanje in dosežke otrok ter otežujejo sodelovanje pri zdravljenju.

### **Čustvene težave**

Številni otroci in mladostniki s kronično ledvično boleznijo nimajo psihičnih težav in imajo z vrstniki normalne odnose, a se na drugi strani pogosteje kot zdravi vrstniki srečujejo s prilagoditvenimi motnjami ter depresijo, anksioznimi motnjami in vedenjskimi težavami. Stopnja prilagoditvenih in psihičnih težav je povezana s starostjo oz. razvojnimi

fazami, stopnjo funkcionalne oviranosti oz. zmanjšanimi zmožnostmi zaradi bolezni ter splošnim funkciranjem družine. Več psihičnih težav imajo otroci iz družin z nižjim socialno-ekonomskim standardom, otroci iz večjih družin in otroci z omejeno družinsko podporo (6).

Pomemben vir skrbi je lahko tudi strah pred zavrnitvijo presadka oz. strah pred začetkom zdravljenja z dializo. Zavrnitev oz. strah pred zavrnitvijo presadka povzroča čustveni stres in občutke izgube (želene oblike zdravljenja, objekta navezave, dela sebe, občutka kontrole, občutka varnosti). Negotovosti in izgube lahko vodijo do hudih občutkov nemoči in depresije.

Vir stiske so lahko tudi občutki do darovanega organa. Nekateri se sprašujejo, kako bo vplival na njih, bo morda spremenil njihovo osebnost. Lahko sproži občutke krvide oz. prepričanje, da presadka niso vredni in da niso vredni žrtvovanja drugih. Razvijejo lahko (pre)močne občutke odgovornosti in lastnega žrtvovanja.

### **Sodelovanje pri zdravljenju**

Dobro sodelovanje pri zdravljenju pomembno varuje bolnika, upočasni napredovanje bolezni in minimizira simptome. Slabše sodelovanje pri zdravljenju je povezano s starostjo (mladostniki sodelujejo slabše), kompleksnostjo predpisanega načina zdravljenja in življenja ter z intenzivnostjo neželenih učinkov zdravil (zlasti če vplivajo na zunanji videz). Slabše je sodelovanje pri otrocih in mladostnikih z vedenjskimi in čustvenimi težavami/motnjami, težavami v šoli, stresnimi dogodki, močnejšimi mehanizmi zanikanja in pesimizmom. Sodelovanje je slabše v družinah z nižjim socialno-ekonomskim standardom, nižjo izobrazbo staršev, v ločenih družinah oz. ob odsotnih starših ter v družinah z višjim starševskim stresom in slabšimi mehanizmi spoprijemanja, negativno komunikacijo med staršem in otrokom, večjo depresivnostjo ali anksioznostjo pri starših in s pomanjkanjem spremeljanja oz. nadzorovanja z zdravljenjem povezanih dejavnosti. Boljše sodelovanje ugotavljajo pri otrocih z boljšo samopodobo, boljšim socialnim funkciranjem, notranjim lokusom kontrole, boljšo specifično prilagoditvijo na bolezen, večima občutkoma avtonomije in samostojnosti, večjim optimizmom in upanjem, večjo samoučinkovitostjo in boljšimi spretnostmi pri reševanju problemov.

### **Drugi psihosocialni dejavniki**

Na funkciranje otrok s kronično boleznijo vplivajo različni dejavniki: narava in resnost bolezni, starost ob pojavu bolezni, trenutna starost, otrokov temperament, strategije obvladovanja stresa, socialna mreža oz. interakcije z vrstniki, starši in šolo. Če je bolezen prisotna od rojstva oz. zgodnjih obdobij otroštva, se lahko v kasnejša

obdobja mladostništva in odraslosti prenašajo vplivi kronične bolezni na normalen razvoj. V obdobju dojenčka lahko kronična bolezen zmanjša otrokovo zanimanje za okolje, manjša je lahko stimulacija iz okolja, kar lahko vodi k zaostanku v psihičnem razvoju. Dolgotrajne hospitalizacije z daljšo ločenostjo od staršev oz. njihovi stalni prisotnosti, skrbi in negi lahko vplivajo na razvoj navezanosti ter občutkov strahu in nezaupanja. Omejeni so lahko v socialnih situacijah in spretnostih, morda razvijejo omejen socialni sistem (družina in zdravstveni delavci), brez vključevanja vrstnikov in prijateljev. Ovirani so lahko procesi separacije in individualizacije. Starši so lahko zaradi otrokove kronične bolezni pretirano zaščitniški in teže postavljajo zahteve in meje. Ne podpirajo otrokovih avtonomnosti in neodvisnosti (7). Stopnjuje se lahko doživljanje različnih strahov (povezanih z boleznjijo in postopki zdravljenja, pred ločitvijo od staršev, pred izgubo nadzora, bolečino itd.) ter težnje po umiku, regresu. Prisotnost kronične bolezni lahko pomembno vpliva na posameznikovo soočanje z razvojnimi nalogami v mladostništvu (identiteta, samopodoba, samostojnost, meje, odnos z vrstniki, intimna prijateljstva, prihodnost itd.).

Ugotavlja, da imajo mladostniki s kronično boleznjijo ledvic manjšo socialno mrežo, manj prijateljev, več težav pri navezovanju prijateljstev z nasprotnim spolom, več nezadovoljstva z izgledom, in nižje samospoštovanje. Nekateri opisujejo občutke stigmatiziranosti zaradi norčevanja in zavračanja s strani vrstnikov (7).

## VPLIV KRONIČNE BOLEZNI NA DRUŽINO

Prilagajanje na kronično bolezen pri otroku je proces, ki poteka skozi različna življenska obdobja družine (rojstvo, zgodnje otroštvo, vstop v šolo, mladostništvo, osamosvajanje in začetek odraslosti itd.) in terja iskanje ravnotesja skozi razvojne faze družine z novimi nalogami, vlogami, potrebami, ki jih je potrebno zadovoljiti, ter s spremenjenimi pravili in odnosi. Otrokova bolezen v družino prinese nove zahteve in stresne situacije, porušena je vsakdanja stabilnost. Izgube in spremembe v zvezi z otrokovo boleznjijo moramo najprej sprejeti intimno v sebi in se preko poti prevrednotenja postopno naučiti polnega življenga z boleznjijo. Nekdo se na tej poti sreča z manjšim številom intenzivnih čustvenih reakcij (anksioznostmi, strahovi, razočaranji, jezo, potrtostjo itd.), nekdo z več. Soočanje z boleznjijo nas lahko potisne v manjše psihološko in socialno neravnovesje. Nekateri avtorji proces soočanja in prilagajanja na otrokovo kronično bolezen otroka primerjajo s procesom žalovanja, saj se starši srečajo z izgubo oz. žalovanjem za zdravjem otroka, varnostjo,

otrokovim blagostanjem, načinom življenga brez kronične bolezni in predstavo/sanjam, povezanimi z otrokom. Proces žalovanja poteka v fazah (šok/zanikanje, pogajanje, jeza, žalost/depresija in sprejetje), pri čemer vse družine ne gredo skozi vse faze in tudi vse družine ne predelajo vseh faz, kar lahko neugodno vpliva na prilagoditev družine in njihovo sodelovanje pri zdravljenju (8). Prva odziva staršev ob rojstvu otroka s prizadetostjo oz. otroka, ki po obdobju normalnega razvoja zbolí za kronično boleznjijo, sta pogosto šok in zanikanje. Zanikanje deluje na nezavedni ravni in nas brani pred prekomerno tesnobo v zvezi s travmatsko informacijo/izkušnjo. V začetku je zanikanje koristno, a postane vedno večji problem, če zanikanje otrokovi težav in prizadetosti vztraja. Starši, ki ne zmorejo sprejeti otrokove diagnoze, lahko v iskanju »sprejemljive« diagnoze neskončno podaljšujejo obiskovanje različnih strokovnjakov ter zamujajo z vključitvijo v programe zgodnje obravnave/zdravljenja otroka. Kako disfunktionalno in vztrajno lahko postane zanikanje, je odvisno od psihološke strukture staršev, od narave in resnosti bolezni oz. prizadetosti ter od vrste suporta in pomoči, ki sta jim na voljo. Starši skozi opisano fazo pogosto poročajo o občutkih otopelosti, zmede in emocionalne dezorganizacije. Za naslednjo fazo – fazo pogajanja – je značilno neke vrste magično mišljenje, da če bomo zelo dobrati, če bomo zelo delali in če se bomo zelo razdajali, se bo otrokovo stanje izboljšalo. Lahko se pogajamo z bogom, se obrnemo v religijo, upamo na čudež. Ko spoznamo, da se otrokovo stanje ni pomembno izboljšalo in bolezen ni »izginila«, pogosto sledi faza jeze in občutkov krivde. Jeze nad usodo (zakaj jaz?), jeze nad sabo, lahko na partnerja, zdravstveno osebje, ki ni naredilo dovolj, da bi otrok ozdravel, lahko na učitelje, ki niso naredili dovolj, da bi bil otrok enako uspešen, na širšo skupnost, neustrezne službe/oblike pomoči ipd. Lastni občutki krivde lahko jezo usmerijo navznoter in starši za otrokovo bolezen oz. prizadetost obsojajo sebe, svoja ravnanja. Ko spoznamo, da jeza ne spremeni otrokovega stanja ter sprejmejo kronično naravo bolezni in njene posledice, spremembe, vpliv na družino, lahko pridejo stanja poglobljene žalosti in depresije. Večinoma gre za začasna in občasna/epizodična stanja, pogosto odvisna od stopnje v družinskem življenskem ciklu. Pomembno je, da znamo razlikovati med klinično depresijo in blažjimi oblikami disforičnosti. Sledi faza sprejetja in reorganizacije. Fazo sprejetja dosežemo, ko starši zmorejo izkazati nekatere od naslednjih značilnosti: lahko priovedujejo o otrokovi bolezni in omejitvah, kažejo ravnotežje med spodbujanjem samostojnosti in izkazovanjem ljubezni, zmorejo sodelovanje s strokovnjaki pri načrtovanju kratkoročnih in dolgoročnih ciljev, zmorejo slediti lastnim interesom/potrebam/ciljem, ki niso povezani z otrokom,

zmorejo ustrezno vzbujati/zahtevati/kaznovati otroka brez občutkov krivde, lahko opustijo pretirano zaščitniške vedenjske vzorce.

Kasneje v poteku bolezni in sodelovanju staršev pri zdravljenju stopijo v ospredje njihove osebnostne značilnosti, njihovi mehanizmi spoprijemanja s težavami in obrambe ter njihove pretekle izkušnje. Pomembni so vpliv stabilnosti družine in partnerskega odnosa, podpora v širši družini, podpora v institucijah in okolini. Življenje se spremeni tudi za sorojence. V zgodnjem poteku bolezni ti pogosto občutijo, da jih starši zanemarjajo in celo prikrajšajo. Tudi sami so morda bolj obremenjeni z družinskim obveznostmi ter pomočjo pri negi in skrbi za sorojenca. Lahko doživljajo žalost, tesnobo, ljubosumje in jezo ter hkrati občutke krivde. Tudi pri sorojencih otrok s kroničnimi boleznimi in prizadetostjo se lahko v večjem številu razvijejo vedenjske in čustvene težave ter težave v šolskem funkcioniranju (9).

## **PSIHOSOCIALNI STRESORJI, POVEZANI Z OTROKOVO KRONIČNO BOLEZNIJO**

Otrokova (kronična) bolezen je pomemben vir stresa za vso družino. Različni avtorji opozarjajo na več področij stresa, ki jih doživljajo družine s kronično bolnim otrokom. Razdelimo jih lahko v pet skupin: intelektualni, instrumentalni, čustveni, medosebni in eksistencialni stres (10).

### **Intelektualni stres**

Intelektualni stres je proces od pridobivanja prvih informacij, da nekaj ni v redu, do – zlasti v primeru redkih bolezni – večkrat dolgotrajnega postopka postavitve diagnoze in nato ustvarjanja razumevanja bolezni in življenja z njo. Na tej poti se pogosto srečujejo z različnimi strokovnjaki, zdravniki različnih specialnosti in drugimi zdravstvenimi delavci. Informacije so pogosto razdrobljene, zahtevne, lahko tudi nasprotuječe, in bolnik/starši imajo večkrat težave pri postavljanju lastnega razumevanja bolezni. Osnovno razumevanje bolezni vključuje znanje o njeni identiteti (diagnoza, znaki bolezni), trajanju in poteku (kroničnost, progresivnost, cikličnost itd.), posledicah oz. obsegu neželenih sprememb, vzrokih, načinu zdravljenja, nadzorom nad boleznijo oz. lastnih možnosti vplivanja na potek bolezni. Bolniki oz. starši morajo povezovati in spremljati veliko informacij o telesnem stanju/fiziologiji, časovnem razporedu in vrsti zdravljenja, simptomih poslabšanja in izboljšanja, znakih zapletov in morebitnih neželenih učinkov zdravljenja ipd. Pogosto so v negotovosti in stresu, ali so pri tem uspešni, ali so pravilno razumeli, se pravilno odzvali, sprejemati morajo vrsto odločitev

in ukrepov. Brinthaupt opozarja, da je učenje znanj/spretnosti, ki so potrebni za učinkovito funkcioniranje znotraj zdravstvene subkulture, intelektualni stres, ki ga ne smemo podcenjevati.

### **Instrumentalni stres**

Instrumentalni stres vključuje naloge, ki so nujne pri vključevanju nege in zdravljenja bolnega otroka v življenjski stil družine. Cilj je čim boljše ravnovesje v družinskem sistemu ter pozornost na otrokove potrebe, potrebe staršev in potrebe ostalih družinskih članov (sorojenci). Pred družino so naslednji instrumentalni izzivi: finančno/materialno stanje (izdatki, povezani z zdravljenjem, stroški dodatnih obravnav, posebne diete, morebitne spremembe doma, izgubljen čas/zasluzek od dela itd.), delitev dela v družini, ki omogoča ustrezno nego/zdravljenje otroka z boleznijo, pridobitev morebitne zunanje pomoči, pozornost na znake, ki kažejo neugoden vpliv bolezni oz. zmanjšane zmožnosti otroka na družinske člane, ter razvijanje občutka normalnosti ne glede na zahteve bolezni oz. zmanjšanih zmožnosti.

### **Emocionalni stres**

Emocionalni stres je reakcija na zahteve glede skrbi in nege za otroka ter lahko vključuje pomanjkanje spanja, izgubo energije, intenzivno zaskrbljeno in anksioznost. K emocionalnemu odzivu na bolezen vsekakor prispeva negotovost v zvezi z napovedjo izida bolezni ter nihanji bolezni. Zmanjšan je naš občutek nadzora nad življenjem. Pri starših z otroki z redkimi boleznimi emocionalni stres povečujejo tudi občutki izoliranosti, saj zelo težko najdejo družino z otrokom, ki ima enake težave. Pomemben vir emocionalnega stresa je tudi spremljanje otrokovega trpljenja in nezmožnosti, da bi ga prekinili, otroka odrešili in mu odvzeli trpljenje. Stres in anksioznost povečuje tudi večja občutljivost na znake relapsa oz. poslabšanja bolezenskega stanja.

### **Interpersonalni stres**

Življenje z otrokom s kronično bolezni jo lahko med družinske člane ter v odnose s prijatelji in zdravstvenim in izobraževalnim osebjem prinese interpersonalni stres. Izsledki raziskav glede stopnje razvez so deljeni; v nekaterih prepoznavajo višjo stopnjo ločitev, nekatere enako kot pri ostalih družinah, v večini pa se prekrivajo v spoznanju, da je v družinah z otroki s kroničnimi boleznimi lahko prisotna višja stopnja nesoglasij in težav med zakoncema. Pomemben vir interpersonalnega stresa so lahko tudi različne socialne situacije in sredine, v katere je vključen otrok s kronično bolezni jo.

## **Eksistencialni stres**

Eksistencialni stres je proces vzpostavljanja pomenskega okvirja za izkušnjo, ki jo je doživelja družina. Otroštvo naj bi bilo čas blagostanja oz. v najslabšem primeru obdobje omejenih, prehodnih bolezni in nikakor ne čas ogroženosti funkcioniranja oz. sposobnosti za življenje. Starši se pogosto sprašujejo, zakaj jaz, zakaj moja družina?

## **PSIHOLOŠKA POMOČ OTROKU S KRONIČNO BOLEZNIJO IN NJEGOVI DRUŽINI**

Kronična bolezen vpliva na otrokovo psihosocialno prilagoditev in njegovo funkcioniranje na vseh temeljnih življenjskih področjih. Proces prilagoditve je kontinuiran (v različnih življenjskih obdobjih se otroci in njihove družine srečujejo z različnimi potrebami in nalogami), kompleksen in prepletен. Večje je tveganje prilagoditvenih ter čustvenih in vedenjskih težav pri otroku in družinskih članih. Življenje s kronično bolezni jo lahko pomembno zaznamuje otrokov psihični razvoj in družinski življenjski cikel. Psihološka pomoč je pri kronično bolnih otrocih usmerjena v procese razumevanja in sprejemanja bolezni, v soočanje s težavami, v učinkovitejše obvladovanje bolezni, bolečin in omejitve, v izboljševanje družinskega in socialnega funkcioniranja, v obvladovanje zmanjšanih zmožnosti ter motenj na učno/šolskem področju oz. v skrb za otrokovo in družinsko blagostanje in v čim boljšo kakovost življenja. Psihološka pomoč se usmerja tudi v zagotavljanje ustreznega sodelovanja v zdravljenju in podporo pri vzpostavljanju in vzdrževanju potrebnih sprememb v vedenju in z zdravjem povezanimi navadami (11,12).

Psihološke ukrepe pri otrocih s kroničnimi boleznimi ter njihovih družinah lahko razdelimo v štiri skupine (13):

**Pomoč pri vzpostavljanju pomena bolezni.** Otrokom – starosti primerno, ko to zmorejo, – ter staršem pomagamo pri izražanju občutkov, vezanih na bolezen, na prepoznane spremembe na telesnem, psihičnem in socialnem področju, nudimo pomoč pri obvladovanju intenzivnih bolečih občutkov. Naše intervence prilagajamo procesu žalovanja: v fazi zanikanja z občutkom podamo pošteno oceno stanja in naznanimo potrebne ukrepe in skrb. V fazi jeze zagotavljamo odprto in sprejemajočo atmosfero, v kateri se lahko starši olajšajo ter dajo duška svoji jezi in bolečini. V fazi pogajanja izpostavimo otrokove pozitivne lastnosti, spodbujamo udeleženost in ostajamo optimistični (a brez praznih obljud). Starše spodbujamo k uravnoteženju njihovih življenj z osebnimi interesimi, željami, cilji. V fazi žalosti/depresije je pomembno, da znamo razlikovati med klinično depresijo ter blažjimi,

situacijskimi in časovno omejenimi nihanji v razpoloženju, disforičnostjo. Normaliziramo občutke. V fazi sprejetja spodbujamo pozitivne vidike odnosa otrok-starš.

**Psihoedukacija/edukacijsko svetovanje.** V začetni fazi je potreba po informacijah močnejša kot potreba po podpori. Bolnikom in staršem nudimo izčrpne informacije glede diagnoze, zdravstvenega stanja, poteka, posledic in oblik zdravljenja ter pomoči, kar zmanjšuje njihov občutek zmedenosti, anksioznosti in stresa ter podpira proces sprejemanja in prilagajanja na bolezen. Prepoznavati skušamo napačna prepričanja v zvezi z bolezni jo in zdravljenjem. Poučimo jih o možnih oblikah in virih pomoči in podpore, o programih in službah, ki so jim na voljo, o pravicah in zakonih, o podpornih skupinah in društvih. Staršem pomagamo doživeti občutek kontrole nad dogodki v njihovem lastnem življenju in življenju otrok.

**Skupinske intervencije** običajno vključujejo izobraževalne skupine, psihoterapevtske skupine, skupine za trening specifičnih veščin ter podporne skupine. Namenjene so razvijanju bolj poglobljenega, lastnega, izkustvenega vpogleda v bolezen in v boljše sprejemanje bolezni ter omogočajo prepoznavanje in izražanje čustev, ki spremeljajo njihovo življenje z bolezni jo, prepoznavanje potreb in želja ter doseganju želenih sprememb v vedenju. Skupine so pomemben vir socialne podpore za otroke, mladostnike in starše, so prostor, kjer oseba lahko dobi potrditev, da je ljubljena in zaščitenega (s strani drugih), da je vredna in cenjena ter da je član širše mreže komunikacij in vzajemnih obveznosti. Socialni suport poteka na treh ravneh kot emocionalni suport (osnovne potrebe), suport samopotrjevanja (priznanje vrednosti) in suport pripadnosti (smisel, življenjske usmeritve). Pri otrocih z različnimi kroničnimi boleznimi, ki so bili vključeni v podporno skupino, so po zaključku 8-tedenskega programa ugotavljali spremembe, kot so višja samozavest, manjša tesnoba in izboljšano zaznavanje podpore s strani družinskih članov. Oblikovane so tudi skupine za starše in sorojence.

**Trening veščin** vključuje najrazličnejše oblike učenja veščin, ki lahko otrokom in njihovim družinam pomagajo pri soočanju in obvladovanju različnih stresnih situacij oz. so usmerjene v premagovanje z bolezni jo povezanih zmanjšanih zmožnosti in sprememb, npr. trening socialnih veščin, trening reševanja problemov, trening komunikacije in asertivnosti, trening šolskih veščin, soočanje s stigmatizacijo itd. Pogosto uporabljamo treninge sprostivnih tehnik – avtogeni trening, čuječnost, mišično relaksacijo – ki so lahko v veliko pomoč pri obvladovanju stresa, tesnobe in strahov ob medicinskih postopkih ter pri obvladovanju bolečine.

## ZAKLJUČEK

Redke bolezni ledvic – z najpogosteje dedno in kronično naravo – lahko pomembno vplivajo na otrokov psihični razvoj ter povečujejo tveganje težav na čustvenem, vedenjskem in socialnem področju oz. pojava prilagoditvenih in psihičnih motenj. Kronična bolezen pri otroku vpliva na celotno družino. Vsaka družina kronično bolezen otroka sprejema in se ji prilagaja na svoj način. Otroci s kronično boleznijo in njihove družine imajo različne potrebe v različnih stopnjah bolezni ter v različnih obdobjih življenja posameznika in družine kot sistema. Obravnava otrok s kronično boleznijo poteka multidisciplinarno. Z različnimi oblikami psihološke pomoči pomagamo otrokom in družini pri obvladovanju psihološkega vpliva redkih bolezni ledvic. Priporočamo periodično psihološko spremeljanje/ocenjevanje oz. prepoznavanje morebitne potrebe po psihološki pomoči.

## LITERATURA

1. Ayme S, Bockenhauer D, Day S, Devuyst O, Guay-Woodford LM, Ingelfinger JR, et al. Common elements in rare kidney diseases: conclusion from Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) controversies conference. *Kidney Int.* 2017; 92: 769–808.
2. Cerovič M. Redke bolezni in genetska obravnava bolnikov v ambulanti družinske medicine. In: Cedičnik Gorup E, Vezjak V, eds. Kakovostna obravnava bolnika v družinski medicini: zbornik predavanj. Ljubljana: Združenje zdravnikov družinske medicine; 2019. p. 7–13.
3. Petrie KJ, Reynolds L. Coping with chronic illness. In: Ayers S, Baum A, McManus C, eds. Cambridge handbook of psychology, health and medicine. Cambridge: Cambridge University Press; 2007. p. 46–50.
4. Gerson A, Butler R, Moxey-Mims M, Wentz A, Shinnar S, Lande MB, et al. Neurocognitive outcomes in children with chronic kidney disease: current findings and contemporary endeavours. *Ment Retard Dev Disabil Res Rev.* 2006; 12: 208–15.
5. Gipson DS, Duquette PJ, Icard PF, Hooper SR. The central nervous system in childhood chronic kidney disease. *Pediatr Nephrol.* 2007; 22: 1703–10.
6. Fadrowski J, Cole SR, Hwang W, Fiorenza J, Weiss RA, Gerson A, et al. Changes in physical and psychosocial functioning among adolescents with chronic kidney disease. *Pediatr Nephrol.* 2006; 21: 394–9.
7. Rosenkranz J, Reichwald-Kluger E, Oh J, Turzer M, Mehls O, Schaefer F. Psychosocial rehabilitation and satisfaction with life in adults with childhood onset of end-stage renal disease. *Pediatr Nephrol.* 2005; 20: 1288–94.
8. Seligman M, Darling RB. Ordinary families, special children: a systems approach to childhood disability. London, New York: The Guilford Press; 2007.
9. Shaw RJ, DeMaso DR. Textbook of pediatric psychosomatic medicine. Washington, London: American Psychiatric Publishing; 2010.
10. Seligman M, ed. The family with a handicapped child. Boston: Allyn & Bacon; 1991.
11. Meade MA, Tornichio S, Mahan JD. Chronic and end-stage renal disease. In: O'Donohue WT, Woodward Tolle L, eds. Behavioral approaches to chronic disease in adolescence. Dordrecht, Heidelberg, London, New York: Springer; 2009. p. 233–53.
12. Shaw RJ, DeMaso DR. Clinical manual of pediatric psychosomatic medicine: mental health consultation with physically ill children and adolescents. Washington, London: American Psychiatric Publishing; 2006.
13. Gorenc M. Psihološka podpora otroku s kronično boleznijo in njegovi družini. *Slov Pediatr.* 2013; 20: 134–40.

Avtor za dopisovanje:

Asist. Jernej Vidmar, spec. klin. psih.

Klinika za pediatrijo, Univerzitetni klinični center Maribor

Enota za otroško in mladostniško psihijatrijo

Ljubljanska ulica 5, 2000 Maribor

e-mail: jernej.vidmar@ukc-mb.si

# VLOGA DIETETIKA PRI OBRAVNAVI OTROK Z REDKIMI LEDVIČNIMI BOLEZNIMI

## THE ROLE OF THE DIETITIAN IN THE TREATMENT OF CHILDREN WITH RARE KIDNEY DISEASES

Mirjam Koler Huzjak

Oddelek za prehrano in dietetiko, Univerzitetni klinični center Maribor

### IZVLEČEK

Prehranjevanje in pitje sta temelj obravnave kroničnih bolezni pri otrocih in pogoj za doseganje optimalne prehranjenosti. Otroci in mladostniki so posebej tvegana skupina, saj za rast in razvoj potrebujejo veliko energije ter ustrezen vnos makrohranil in mikrohranil. Klinični dietetik z natančnim prilagajanjem prehrane ter s tesnim sodelovanjem z otrokom in njegovimi starši skrbi za najboljše možno prehransko stanje. Zaradi različnih bolezni in simptomov moramo hrano pogosto prilagoditi, zato ni vedno tudi »zdrava« ali »uravnotežena«.

Pri otrocih s kroničnimi boleznimi se lahko srečujemo s podhranjenostjo, prekomerno telesno težo in slabšo beljakovinsko prehranjenostjo, zato sta odločilni začetna ocena prehranskega stanja in kontinuirana obravnava s strani kliničnega dietetika.

**Ključne besede:** prehrana, prehranska obravnava, klinični dietetik.

### ABSTRACT

Proper nutrition and drinking and thus achieving optimal nutrition for the child and adolescent are the cornerstone of chronic illness in children. Children and adolescents are particularly at risk because they need optimal energy and macro- and micronutrients for their growth and development. The clinical dietitian must achieve the best possible nutritional status by carefully adjusting the diet and cooperating with parents and children. Different diseases and symptoms require dietary modification, which is not always called healthy or balanced.

In children with chronic diseases, we can encounter malnutrition, overweight, poor protein nutrition etc. Therefore, the assessment of the nutritional status by the clinical dietitian at the beginning of the disease and throughout the treatment is very important.

**Key words:** diet, dietary treatment, clinical dietitian.

### OCENA PREHRANSKEGA STANJA PRI OTROCIH

Prehranska obravnava pediatričnih bolnikov se pomembno razlikuje od prehranske obravnave odraslih bolnikov. Pri odraslih bolnikih je vnos hranil namenjen zgolj ohranjanju delovanja telesa in telesni dejavnosti, medtem ko dojenčki, otroci in mladostniki za rast in razvoj potrebujejo dodaten vnos energije in hranil. Tudi bolezen, ki je vzrok sprejema v bolnišnico, lahko pomeni spremembo prehranskih potreb (1,2).

Z oceno prehranskega stanja želimo ugotoviti, ali je pri otroku prisotno odstopanje v rasti, ter preprečiti morebitne prehranske motnje. Zato je pomembno, da zdravstveni delavci delujejo multidisciplinarno in poznajo dejavnike tveganja tako debelosti kot tudi podhranjenosti. Pri otrocih sta posebej pomembni redno spremeljanje ter pridobivanje podatkov o telesni masi in rasti (2).

Pri vseh bolnikih bi morali prehransko presejanje opraviti v okviru 24 ur od sprejema v bolnišnico. Pri otrocih se lahko poslužujemo različnih testov; osnova so antropometrične meritve, s katerimi pridobimo podatke o telesni masi, telesni višini in obsegu glave, ki jih primerjamo s standardiziranimi krivuljami za starost in spol (3,4).

Pri oceni prehranskega stanja si pomagamo tudi z bioimpedanco, tj. merjenjem telesne sestave s pomočjo električnega toka (1).

Z natančno prehransko anamnezo, meritvami, laboratorijskimi izvidi in oceno telesne zmogljivosti lahko opredelimo tveganje prehranske podhranjenosti in prehranskih primanjkljajev ter ocenimo prehranske potrebe posameznika (1).

Neustrezno prehranjevanje lahko privede do dodatnih bolezni pri otrocih in mladostnikih povzroči celosmrт. Zato je zelo pomemben prehranski načrt, s katerim zagotovimo

optimalen vnos hranil ter preprečimo podhranjenost in dodatne zaplete. S prilagojeno dieto želimo omogočiti ustrezno rast in primeren razvoj, obvladati klinične znake ledvičnih boleznih (uremijo, zvišano raven kalija v krvi, zvišan krvni tlak, acidozo) ter preprečiti zgodnje in pozne zaplete (ledvično osteodistrofijo, srčno-žilne zaplete). Dejstvo je, da »enotne« diete, ki bi ustrezala vsakemu otroku in mladostniku, ni (5).

Z ustrezno prehrano moramo telesu zagotoviti šest osnovnih hranil: beljakovine, maščobe, ogljikove hidrate, vitamine, minerale in vodo. Telo potrebuje hranila za opravljanje osnovnih funkcij, kot so preskrba z energijo, rast in obnova celic ter presnova. Pomanjkanje hranil vodi v slabše delovanje telesa in nastanek bolezni, škodljiv pa je tudi pretiran vnos (4). Uravnotežena prehrana je prehrana z ustreznim razmerjem med beljakovinami, maščobami in ogljikovimi hidrati. Pri otroku moramo prehransko podporo prilagoditi presnovi, zdravljenju in zmožnosti uživanja hrane (6).

Ustrezna prehranska oskrba otrok zahteva pomoč strokovnega multidisciplinarnega zdravstvenega tima, v katerega skušamo vključiti tudi starše, ki imajo pri zdravljenju pomembno in odgovorno vlogo (7). Otroku in staršem že v začetku razložimo, da univerzalne ledvične diete ni, saj je primerno prehranjevanje skupek prehranskih zahtev, s katerimi se prilagajamo zdravstvenemu stanju (6).

Pri ocenjevanju prehranskih navad moramo najprej oceniti otrokov tek. Zelo pomembno je, da starši in otroci vodijo dnevnik, v katerega vpisujejo čas hranjenja, vrsto zaužite hrane ter količino in način priprave. Dnevnik medicinskim sestrarom, zdravniku nefrologu in dietetiku pomembno pomaga pri oceni otrokove prehranjenosti. Prehranski dnevnik kliničnemu dietetiku služi kot evidenca dnevnega vnosa kalorij, makrohranil, vitaminov in mineralov (7).

Pri podhranjenih otrocih moramo povečati vnos energijsko bogatih hranil, pri prekomerno hranjenih pa je potrebno postopno hujšanje (8). Ker pri otrocih in mladostnikih s kroničnimi ledvičnimi bolezni prehrana pogosto ni optimalna, jih pri hranjenju spodbujamo in spremljamo količino in vrsto zaužite hrane. Slabša rast in razvoj namreč pomenita veliko tveganje zapletov, daljše ležalne dobe, možnost slabšega telesnega in duševnega počutja, počasnejšega celjenja ran in tudi večjih stroškov zdravljenja (7). Z anamnezo presodimo ustreznost prehrane in pri izgubi telesne teže, ki presega 5 % telesne teže v enem mesecu, 7 % telesne teže v treh mesecih ali 10 % telesne teže v šestih mesecih, ustrezno ukrepamo (9).

## ENERGIJSKE IN HRANILNE POTREBE

Energijske potrebe se pri otrocih s kroničnimi ledvičnimi bolezni ne razlikujejo pomembno od energijskih potreb pri zdravih otrocih in mladostnikih. Energijske zaloge telesa so maščobe. Če pri naporu porabimo zaloge ogljikovih hidratov, telo prične porabljati maščobe. Nujno so potrebne tudi za absorpcijo v maščobi topnih vitaminov iz prebavil (A, D, E in K). Beljakovine so gradniki vsake celice. Sestavljene so iz aminokislín, ki vsebujejo veliko fosforja in dušika. Včasih moramo vnos beljakovin glede na stopnjo kronične ledvične bolezni omejiti. Ogljikovi hidrati so pomemben vir energije. V prehrani dajemo prednost sestavljenim ogljikovim hidratom, ki so izvrsten vir mineralov, vitaminov in vlaknin (8).

Ledvične bolezni lahko pomembno omilimo ali upočasnímo z ustrezno prehrano. Pomembno je, da omejimo vnos soli, fosfatov in kalija ter s prehranskimi prilagoditvami zmanjšamo nastajanje sečnine zaradi razgradnje beljakovin. Prekomeren vnos natrija povečuje krvni tlak in s tem tudi tveganje srčno-žilnih bolezni, ki so v Sloveniji najpogosteji vzrok smrti. Ugotavljamo, da v Sloveniji zaužijemo bistveno preveč soli, tako otroci kot tudi odrasli. Izsledki raziskav kažejo, da je želja po slani hrani bolj stvar okusa kot potrebe in jo lahko s postopnim zmanjševanjem vnosa soli uspešno zmanjšamo. Zlasti veliko soli vsebujejo predelana živila. K vnosu soli največ prispevajo slani prigrizki (čips, palčke, ipd.) ter različne salame, paštete, siri, hrenovke in klobase pa tudi pice, konzervirana živila ter vnaprej pripravljene omake in juhe iz vrečke. Pri pripravi hrane namesto soli uporabljamо čim več začimb (10).

Za preprečevanje bolezni kosti in odlaganja kalcija v stene žil je pomembno, da zmanjšamo vnos fosfatov. Veliko fosfatov vsebujejo mleko in mlečni izdelki, meso, ribe, jajca, stročnice (grah, fižol, soja, leča, bob), oreški, polnozrnata živila in čokolada ter pijače, kot so pivo, kakav, kokakola in podobne temne pijače. Če dieta za uspešno uravnavanje fosfatov ni dovolj, zdravnik lahko predpiše zdravljenje z vezalci fosfatov. Da iz hrane vežajo fosfate, ki se nato izločijo z blatom, jih moramo zaužiti med jedjo in ne z ostalimi zdravili. Vedeti moramo, da so vezalci fosfatov le dodatna pomoč in da je osnova preprečevanja zvišanih vrednosti fosfatov v krvi pravilna prehrana (10).

Voda je osnovna sestavina človeškega telesa, zato njeni pomanjkanje hitro pripelje do hudih okvar. Dojenčki na dan zaužijajo približno 400–600 ml vode, otroci od 1. do 15. leta starosti pa 820–1330 ml (11). Pri določenih ledvičnih boleznih (npr. nefrotskem sindromu ali napredovali kronični ledvični bolezni) lahko v telesu voda zastaja, zato pitje prilagodimo količini izločenega seča. S čezmernim

pitjem namreč ne moremo povečati izločanja seča; ker bolne ledvice vode ne morejo izločiti, se kopiči v telesu in vodi v nastanek oteklin, hitro povečevanje telesne teže, porast krvnega tlaka in težko dihanje pri naporu ali celo v mirovanju (10).

## ZAKLJUČEK

Ledvične bolezni zahtevajo, da prehrano prilagajamo in spremojemo glede na stanje in stopnjo bolezni. Pri otrocih in mladostnikih je individualna, kontinuirana in natančna obravnava posebnega pomena. Upoštevati moramo številne dejavnike, tj. stanje prehranjenosti, rast in razvoj, spol in pridružene bolezni, ter k sodelovanju pritegniti tudi otroka in njegove starše. Samo tako lahko pričakujemo optimalne rezultate, dosežemo dobro prehranjenost in vzdržujemo ustrezno zdravstveno stanje. Zelo pomembno je zdravstvenovzgojno delo, ki je v domeni zdravstvenega tima z zdravnikom, medicinsko sestro, psihologom in kliničnim dietetikom, in otroku, staršem in družini omogoča kakovostno in kontinuirano obravnavo.

## LITERATURA

- Corkins MR, Griggs KC, Groh-Wargo S, Han-Markey TL, Helms RA, Muir LV, et al; Task Force on Standards for nutrition support: pediatric hospitalized patients; American Society for Parenteral and Enteral Nutrition Board of directors; American Society for Parenteral and Enteral Nutrition. Standard for nutrition support in pediatric hospitalized patients. Nutr Clin Pract. 2013; 28: 263–76.
- Slovensko združenje za klinično prehrano in Ministrstvo za zdravje Republike Slovenije. Klinična prehrana 1. 1st ed. Ljubljana: Slovensko združenje za klinično prehrano in Ministrstvo za zdravje Republike Slovenije; 2017.
- Ministrstvo za zdravje. Priporočila za prehransko obravnavo bolnikov v bolnišnicah in starostnikov v domovih za starejše občane. Ljubljana: Ministrstvo za zdravje; 2007.
- Hartman C, Shamir R, Hecht C, Koletzko B. Malnutrition screening tools for hospitalized children. Curr Opin Clin Nutr Metab Care. 2012; 15: 303–9.
- Novljan G. Dializno zdravljenje otrok in mladostnikov s kronično ledvično odpovedjo. Med Razgl. 2005; 44: 315–37.
- Knap B, Lavrinec L. Prehrana in telesna vadba pri kronični ledvični bolezni. Ljubljana: Zveza društev ledvičnih bolnikov Slovenije; 2016. p. 4–42.
- Foster BJ, Leonard MB. Measuring nutritional status in children with chronic kidney disease. Am J Clin Nutr. 2004; 80: 801–14.
- Bizjak M, Kovač D, Lindič J, Verhovec M. Diete za ledvične bolnike. Ljubljana: Domus; 1999.
- Borovšak Z. Ugotavljanje prehranjenosti. In: Mičetić – Turk D, ed. Klinična prehrana. Izbrana poglavja iz klinične prehrane. Maribor: Visoka zdravstvena šola; 2005. p. 45–53.
- Obrovnik M. Prehrana bolnika s kronično ledvično boleznijo. Ljubljana: Slovensko nefrološko društvo; 2017.
- Ministrstvo za zdravje Republike Slovenije. DACH referenčne vrednosti za vnos hranil. 1st ed. Ljubljana: Ministrstvo za zdravje; 2004.

Avtor za dopisovanje:

Mirjam Koler Huzjak, dipl. m. s., spec. klinične dietetike  
Univerzitetni klinični center Maribor  
Oddelek za prehrano in dietetiko  
Ljubljanska ulica 5, 2000 Maribor  
e-mail: mirjam.kolerhuzjak@ukc-mb.si



# BOLNICA S SINDROMOM »LEDVICA-KOLOBOM« IN KRONIČNO LEDVIČNO BOLEZNIJO

## A PATIENT WITH RENAL COLOBOMA SYNDROME AND CHRONIC KIDNEY DISEASE

Tadej Petek<sup>1,2</sup>, Mladen Crnobrnja<sup>1</sup>, Danijela Krgovič<sup>3</sup>, Nataša Marčun Varda<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> Klinika za pediatrijo, Univerzitetni klinični center Maribor

<sup>2</sup> Medicinska fakulteta Maribor, Univerza v Mariboru

<sup>3</sup> Laboratorij za medicinsko genetiko, Univerzitetni klinični center Maribor

### IZVLEČEK

V prispevku opisujemo primer deklice s pozitivno družinsko anamnezo končne ledvične odpovedi neznanega vzroka, pri kateri smo v zgodnjem perinatalnem obdobju v sklopu ultrazvočnega diagnosticiranja zahiranosti ugotovili desnostransko ledvično hipoplazijo in levostransko hipodisplazijo s pridruženo ledvično insuficienco. V starosti enega leta smo s tehnologijo sekvenciranja naslednje generacije (NGS) ugotovili mutacijo gena *PAX2* s sumom na sindrom »ledvica-kolobom«, ki so ga potrdili ob oftalmološkem dokazu obojestranskih kolobomov vidnega živca. V sklopu multidisciplinarne obravnave različnih specialistov in osebja zdravstvene nege deklico redno sledimo in dosegamo dober nadzor nad redko klinično entiteto.

**Ključne besede:** sindrom »ledvica-kolobom«, papilorenalni sindrom, kronična ledvična bolezen, ledvična hipodisplazija, razvojni zaostanek, otrok.

### UVOD

Sindrom »ledvica-kolobom« (angl. renal coloboma syndrome, RCS) ali papilorenalni sindrom (OMIM #120330) je avtosomno dominantna bolezen s prirojeno displazijo ledvic in vidnega živca (1). Prvič ga je opisal Weaver s sodelavci leta 1987 na primeru dveh bratov z optičnimi kolobomi, interstičijskim nefritisom in kronično ledvično bolezni (KLB) (2). Genetsko ozadje bolezni so odkrili sedem let kasneje, ko so pri družini s kolobomi vidnega živca, ledvično displazijo in vezikoureternim refluksom (VUR) dokazali avtosomno dominantno mutacijo transkripcijskega regulatorja »paired box 2« (*PAX2*) (3). Istega leta so enako mutacijo *PAX2* dokazali tudi pri družini, ki jo je prvotno opisal Weaver (4). Sledile so številne raziskave o vplivu gena *PAX2* na okulorenalno embriogenezo, v katerih so na živalskih modelih dokazali

### ABSTRACT

In this article, we describe the case of a girl with a positive family history of end-stage renal disease of unknown origin in whom in the early perinatal period, ultrasound diagnostics, performed because of intrauterine growth restriction, found right-sided renal hypoplasia and left-sided hypodysplasia with associated kidney insufficiency. At the age of one year, next-generation sequencing technology revealed a mutation of the *PAX2* gene with a high suspicion of renal coloboma syndrome. This was confirmed by ophthalmological evidence of bilateral optic nerve coloboma. Using a multidisciplinary approach involving numerous specialists and nursing staff, we regularly monitor the girl's condition and have achieved good control over a rare clinical entity.

**Key words:** renal coloboma syndrome, papillorenal syndrome, chronic kidney disease, renal hypodysplasia, developmental delay, child.

vpletjenost gena pri zapiranju oftalmične fisure, saj njeni pomanjkljivo zaprtje vodi v nastanek kolobomskih malformacij očesa (5,6), ter vključenost gena v nastanek nefritičnega voda in metanefrogenega blastema (7,8).

Poznavanje pomena mutacij v genu *PAX2*, ki so prisotne pri skorajda polovici bolnic in bolnikov s sindromom »ledvica-kolobom« (1), omogoča razjasnitve etiologije bolezni in hkrati nudi pomoč pri njeni opredelitvi. Pri kliničnem delu pomislimo na RCS pri obravnavi kongenitalnih anomalij ledvic in urinarnega trakta (angl. congenital anomalies of kidney and urinary tract, CAKUT), zlasti ob prisotnosti VUR, pozitivni družinski anamnezi (zlasti nepojasnjene) KLB in klasični ugotovitvi povečanega optičnega diska s periferno izstopajočim žiljem z okvaro vidne ostrine ali brez nje (1).

## PREDSTAVITEV BOLNICE

Šest dni stara deklica je bila premeščena v mariborsko Enoto za intenzivno nego in terapijo zaradi prirojene ledvične insuficience. Babica po materini strani je imela končno ledvično odpoved (KLO) neznanega vzroka in se je zdravila s hemodializo, kasneje s presaditvijo ledvice. Starši težav z ledvicami niso imeli. Nosečnost se je zapletla z oligohidramnijem, intrauterinim zastojem rasti in medenično vstavo ter se v 38. tednu nosečnosti zaključila s carskim rezom. Deklica je bila rojena s porodno težo 2180 g (< 3. percentil) in porodno dolžino 42 cm (< 3. percentil). Ocena po Apgarjevi je bila 9/9/9.

V sklopu obravnave zahiranosti so v porodnišnici opravili ultrazvočno diagnosticiranje trebuha, ki je pokazalo desnostransko hipoplazijo ledvic in levostransko cistično displastično ledvico. Ob sprejemu v našo enoto smo ugotavljali zvišane vrednosti ledvičnih retentov (kreatinin 255 µmol/l peti dan po rojstvu) in krvni tlak na zgornji meji normalnih vrednosti. Elektrolitsko in kislinsko-bazično ravnovesje je bilo vzpostavljeno, vrednosti parathormona so bile v mejah normalnih vrednosti. Prisotni sta bili brezsimptomna bakteriurija in blaga proteinurija (testni listič 1+) brez eritrociturije. V urinokulturi in koprokulturi je porasla *E. coli* z ESBL (enterobakterije, ki izločajo β-laktamaze z razširjenim spektrom). V zdravljenje smo poleg vitamina D3 uvedli tudi nitrofurantoin v zaščitnem odmerku in deklico po tednu dni odpustili v domačo oskrbo.

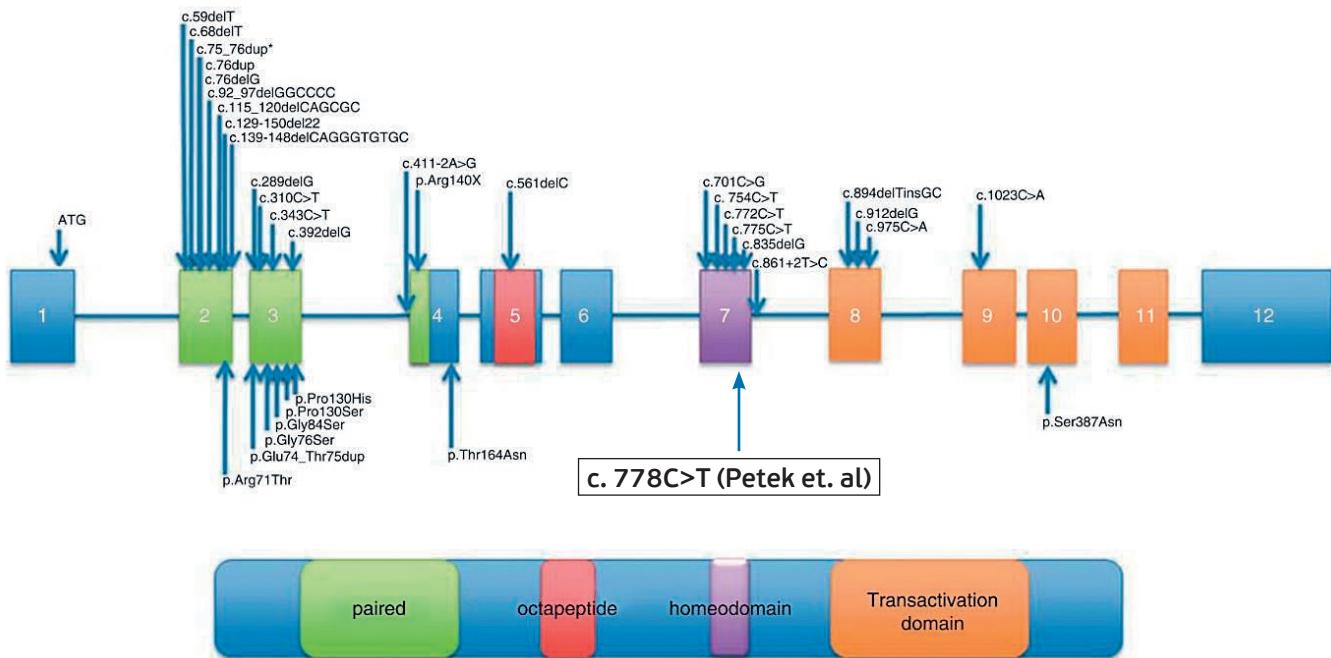
V starosti štirih tednov smo opravili ultrazvočno mikcijsko cistouretrografijo, s katero smo izključili VUR. Morfološko stanje ledvic je bilo stabilno in brez znakov hidronefrose. Zaradi levkociturije in patološkega urinskega izvida dva dni po preiskavi po odvzemu urinokulture, v kateri je ponovno porastla *E. coli* z ESBL, smo za teden dni uvedli antibiotično zdravljenje ter dosegli klinično izboljšanje in sterilno kontrolno urinokulturo. Laboratorijski kazalniki so ob sprejemu sicer kazali blago hiponatremijo s pomanjkanjem baz, a smo jo popravili z dodajanjem bikarbonata. Prisotna je bila blaga eritrociturija, vrednosti ledvičnih retentov pa so se znižale (sečnina 10,1 mmol/l, kreatinin 81 µmol/l). V okviru obravnave smo opravili tudi ultrazvočno preiskavo srca, ki je bila v mejah normale. V urinokulturi ob odpstu je porasla dobro občutljiva *Klebsiella oxytoca*.

V starosti dveh mesecev smo z dinamično scintigrafijo ledvic ugotovili afunkcionalno stanje leve ledvice in zadovoljivo delovanje desne ledvice. Morfološko stanje ledvic je ostalo nespremenjeno, vrednosti ledvičnih retentov so se zniževale (sečnina 7,8 mmol/l, kreatinin 75 µmol/l), vrednosti krvnega tlaka pa so bile primerne. V urinokulturi sta bili prisotni *E. coli* z ESBL in *Klebsiella pneumoniae*. Kljub

temu smo antibiotično zaščitno zdravljenje zaključili. Prvič smo ugotovili povisane vrednosti parathormona (208,1 ng/l) kot posledico resorpcije kostnine ob KLB, zato smo odmerek vitamina D3 s 400 i.e. dnevno povečali na 1000 i.e. dnevno.

Ob naslednji bolnišnični obravnavi v starosti 12 mesecev smo ugotavljali povisane vrednosti ledvičnih retentov (sečnina 16,4 mmol/l, kreatinin 58 µmol/l) in nekoliko višje vrednosti krvnega tlaka z blago proteinurijo v vzorcu urina, zato smo uvedli zdravljenje z inhibitorjem ACE, s katerim smo vzpostavili normalno vrednost krvnega tlaka in tudi proteinurija je izzvenela. Zaradi razvojnega zaostanka, hipotonije in blage displazije obraza smo opravili preiskave na prisotnost presnovnih bolezni (laktat, piruvat, amoniak, krvni sladkor na tešče, glukozaminoglikan v urinu) in po posvetu s kliničnim genetikom še DNK-mikromreže, vendar dokončne diagnoze nismo uspeli postaviti. S tehnologijo NGS smo naposled dokazali prisotnost patogene heterozigotne različice c. 778C>T v genu PAX2 in postavili sum na sindrom »ledvica-kolobom«, ki smo ga potrdili ob oftalmološkem dokazu obojestranskih kolobomov optičnega živca.

Skoraj triletno deklico danes redno vodimo v nefrološki ambulanti. Ima KLB 2.–3. stopnje. Redno prejema inhibitor ACE enalapril in analog vitamina D kalcitriol. Vodijo jo tudi v oftalmološki ambulanti, zaradi motnje rasti še specialisti endokrinologi, a zdravljenja z rastnim hormonom za zdaj ne prejema. Težka je 10 kg (25. percentil) in visoka 81 cm (4. percentil). Drugih zapletov KLB še nima. Vrednosti laboratorijskih parametrov so stabilne (Hb 125 g/l; pH krvi 7,41; bikarbonat 19,7 mmol/l; Na<sup>+</sup> 141 mmol/l; K<sup>+</sup> 4,39 mmol/l; Cl<sup>-</sup> 107 mmol/l; Ca<sup>++</sup> 2,46 mmol/l; Mg<sup>++</sup> 0,87 mmol/l; fosfat 1,56 mmol/l; iPTH 112,0 ng/l; vitamin D 56,7 nmol/l). Zaradi blage duševne manjrazvitosti jo vodijo v razvojni ambulanti. Pod vodstvom kliničnega dietetika prejema prehransko podporo v smislu prehrane z omejitvijo fosfatov in primernim energijskim vnosom. Opravila bo kontrolni pregled sluha pri specialistu ORL. Z multidisciplinarnim pristopom nam uspeva dobro nadzorovati in voditi dekličino stanje. Dekličine starše, ki so za zdaj brez okulorenalnih težav, smo že povabili na genetski posvet in genetsko analizo mutirane različice gena PAX2 v družini; izvid bo zanimiv zlasti v luči pojava končne ledvične odpovedi nejasnega vzroka pri dekličini babici. Na Sliki 1 prikazujemo za zdaj opisane genetske mutacije, vključno z mestom okvare.



Slika 1: Prikaz do sedaj opisanih mutacij gena PAX2 (zgoraj) in genomske strukture PAX2 (spodaj). Povzeto po (1).

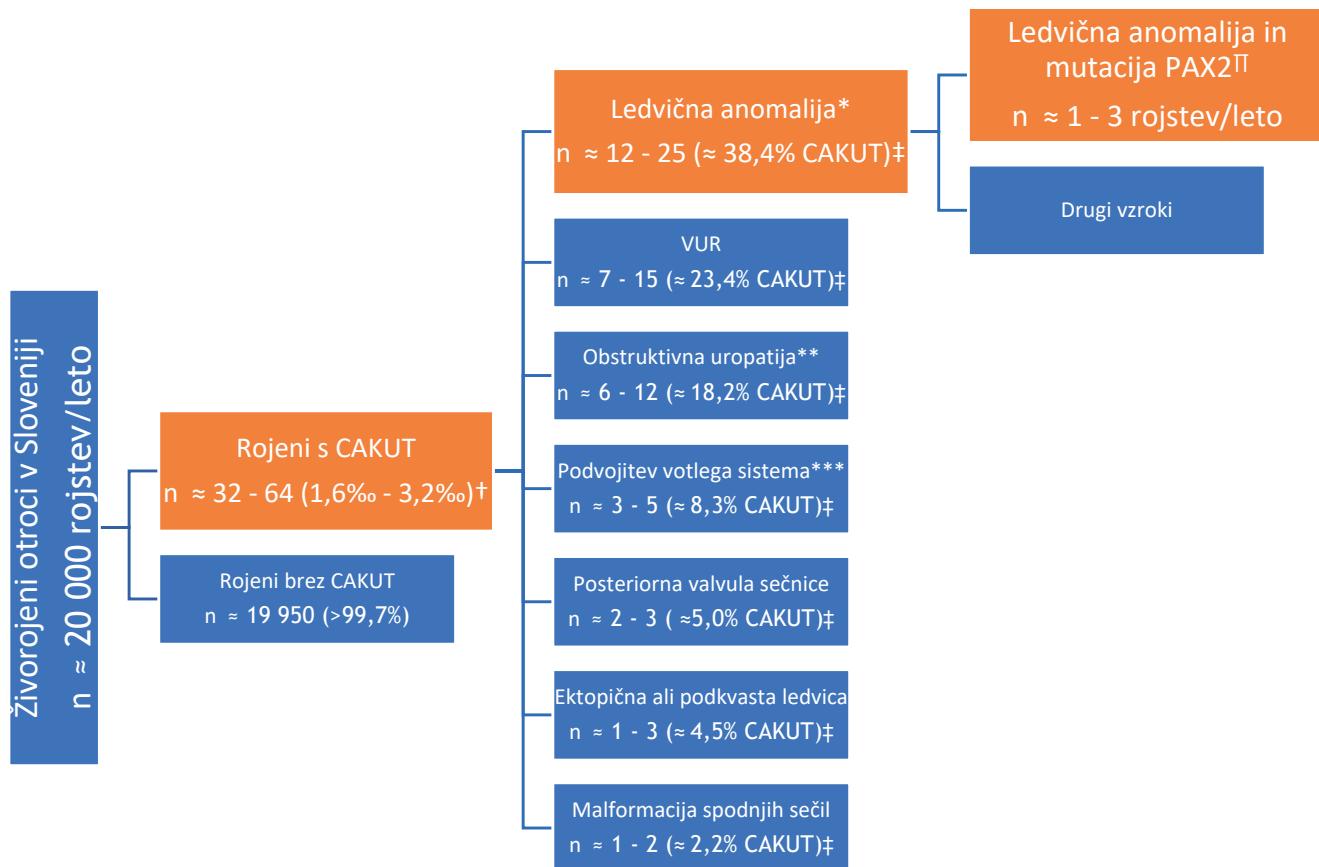
## RAZPRAVA

KLB je predvsem v odraslosti, a tudi v otroštvu pomemben vzrok obolenosti in umrljivosti (9). V skladu s smernicami KDIGO (angl. Kidney Disease: Improving Global Outcomes) je KLB strukturna ali funkcionalna okvara ledvic ali znižanje stopnje glomerulne filtracije (GFR) pod 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> telesne površine v obdobju vsaj treh mesecev (10). Pojavnost KLB stopenj 3–5 (GFR < 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) pri otrocih v Evropi ocenjujejo na 11–12 bolnikov na milijon starosti primerljive populacije, razširjenost pa na 55–60 bolnikov na milijon starosti primerljive populacije (9). V raziskavah poročajo, da je pojavnost CAKUT 1,6–3,2/1.000 živorojenih otrok (11,12).

Etiologija KLB je raznolika. V skoraj polovici primerov (49,1 %) gre za CAKUT, sledijo steroidno-rezistentni nefrotski sindrom, kronični glomerulonefritis in ledvične ciliopatije, ki skupaj pojasnjujejo več kot 70 % primerov KLB pri otrocih in mladih odraslih (9,13). Najpogostejsa podskupina CAKUT so anomalije ledvic (vključno z ledvično agenezijo, hipoplazijo, displazijo in multicistično displazijo) pri približno 38 % primerov CAKUT, sledijo VUR, obstruktivna uropatija (kongenitalna hidronefroza, obstrukcija uretropelvičnega stika, obstrukcija uretrovezikalnega stika in kongenitalni megaureter), podvojitev votlega sistema (duplicacija sečevoda ali ledvic, delna ali popolna z zapleti), posteriorna valvula sečnice, ektopična ali podkvasta ledvica in ostale malformacije spodnjih sečil (14).

Z napredkom tehnologij sekvenciranja, predvsem NGS, lahko danes opredelimo monogenski vzrok bolezni pri približno 20 % mladih bolnikov s KLB in pri približno 17 % (8,5 % vseh KLB) bolnikov s CAKUT (15). Glede povezave med CAKUT in genom PAX2 so izsledki multicentrične raziskave ESCAPE (angl. The effect of strict blood pressure control and ACE inhibition on the progression of chronic renal failure in paediatric patients) pokazali, da imata 2/20 (10 %) otrok ali mladih odraslih s CAKUT pridruženo mutacijo gena PAX2, v enem primeru s pridruženim kolobom vidnega živca (16). V seriji bolnikov z izolirano ledvično hipoplazijo so prisotnosti mutacij v genu PAX2 ugotovili pri 2/20 bolnikov (10 %), pri enem bolniku pa naknadno tudi kolobom optičnega živca (17). V analizi primerov ledvične hipoplazije pri otrocih ugotavljajo, da je imelo mutacijo gena PAX2 6/99 (6,1 %) bolnikov (18). Če opisana spoznanja prenesemo v kontekst slovenske pediatrične populacije, lahko ocenimo, da se v Sloveniji na leto rodijo 1–3 otroci s kongenitalno anomalijo ledvic zaradi mutacije gena PAX2 (Slika 2).

Klinične prezentacije bolezni so raznolike. Ledvična insuficienca in ledvične malformacije so prisotne pri skoraj vseh bolnikih (> 90 %) in jih pogosto prepoznamo pred pojavom očesnih simptomov. V sklopu ledvične prizadetosti opisujejo ledvično hipoplazijo, hipodisplazijo, multicistično displazijo, oligomeganefronijo in podkvasto ledvico. KLB je lahko navzoča že perinatalno v primeru močno hipoplastičnih ali aplastičnih ledvic, ki lahko zaradi



Slika 2: Ocena pojavnosti ledvične anomalije pri živorojenih otrocih kot posledica mutacije gena PAX2.

Legenda: VUR – vezikoureterni refluks; \* – ledvična agenezija, hipoplazija, displazija, ali multicistična displazija; \*\* – kongenitalna hidronefroza, obstrukcija uretropelvičnega stika; obstrukcija uretrovezikalnega stika in kongenitalni megaureter; \*\*\* – delna ali popolna duplikacija sečevoda ali ledvic; † – ocena pogostnosti na podlagi (11,12); ‡ – ocena pogostnosti na podlagi (14); †† – ocena pogostnosti na podlagi (16–18).

KLO vodi v oligohidramnij in izgubo ploda. Opisujejo tudi pojav KLB šele po 70. letu starosti. Ostale najdbe v sklopu ledvične prizadetosti vključujejo proteinurijo, hipertenzijo in VUR (1,19).

Značilna očesna najdba je povečan, ekskaviran optični živec s periferno, namesto centralno izstopajočim žiljem, ki je zvijugano in bolj številčno (1). V prvih teorijah o nastanku optičnega koloboma opisujejo okvarjeno fuzijo proksimalnih koncev optičnega živca, nekatere tudi okrnjeno migracijo celic nevralnega grebena, medtem ko je odkritje mutacije PAX2 kot vzročni dejavnik nastanka koloboma pokazalo nenormalno diferenciacijo astrocitov (20). Druge očesne najdbe vključujejo kolobom mrežnice, stafilom beločnice, manjši premer roženice, ciste optičnega živca, mikrooftalmijo (1), tudi kalcifirajoče keratopatije, v možni povezavi s KLB, in posteriorne luksacije leče (21). Zanimivo je, da kolobomov šarenice za zdaj še niso opisali. Izsledki raziskav posameznih primerov bolezni kažejo, da opisane

anatomske spremembe pogosto vodijo v obojestransko kratkovidnost in nistagmus (3,4). Razpon vidne ostrine je velik – od normalne vidne ostrine do popolne slepote (1). Poleg prizadetosti ledvic in oči avtorji opisujejo tudi senzorinevralno okvaro sluha v območju visokih frekvenc (9), hiperlaksnost sklepov (1), v posameznih primerih tudi razvojni zaostanek, ki je pri opisanem sindromu redek (10–12), pri naši deklici pa je prisoten.

Diagnostičnih meril za zdaj ni, na osnovi kliničnih izkušenj pa avtorji (1) ob tipični prezentaciji navajajo kolobom in/ali displazijo vidnega živca, ledvično hipodisplazijo in prisotnost mutacije gena PAX2. V diferencialni diagnozi pride v poštev sindrom CHARGE (angl. coloboma, heart malformations, atresia choanae, retardation of growth and development, genital anomalies, ear and hearing anomalies), ki se v veliki meri prekriva z RCS, le da pri RCS ne ugotavljamo značilnih kraniofacialnih anomalij in tudi duševna manjrazvitost je pri RCS redka. Mutacije gena PAX6 povzročajo podobne

očesne manifestacije kot mutacije gena *PAX2*, a brez ledvične prizadetosti. Bolniki s sindromom COACH (angl. cerebellar vermis aplasia, oligophrenia, congenital ataxia, coloboma, hepatic fibrosis) ali s sindromom Joubert lahko imajo kolobome oči in ledvično displazijo s pridruženo KLB, a se pri njih pojavljajo duševna manjrazvitost, cerebelarna hipoplazija z disfunkcijo cerebeluma in tudi jetrna disfunkcija. Ledvične malformacije, predvsem hipodisplazije, so prisotne pri branhiootorenalnem sindromu, delecijah distalnega dela 4p in mutacijah gena *HNF1beta* (angl. hepatocyte nuclear factor 1-beta) (1).

Zdravljenje ledvične prizadetosti temelji na zdravljenju KLB s pridruženimi sekundarnimi motnjami ter na preprečevanju in učinkovitem zdravljenju okužb sečil, zlasti ob prisotnosti VUR. Klinične manifestacije KLB pri otrocih so številne in raznolike (9). Pogost zaplet, povezan predvsem s podhranjenostjo, tudi presnovno acidozo, nižjo mineralno kostno gostoto, anemijo in elektrolitskimi motnjami, je zaostanek v rasti. Ob neuspešnosti osnovnih metabolnih in prehranskih ukrepov je pri telesni višini pod 3. percentilom indicirano zdravljenje z rekombinantnim rastnim hormonom. Mineralno-kostna motnja v sklopu KLB obsega sistemsko motnjo v ravnotesju elektrolitov in presnovi vitaminov (PTH, vitamin D3), spremembe strukture, linearne rasti ali trdote kosti (renalna osteodistrofija) ter žilne in mehkotkvne kalcinacije. V sodelovanju s kliničnim dietetikom moramo omejiti vnos fosfata, čeprav to pogosto ni dovolj in zahteva uvedbo zdravljenja z vezalci fosfata. Ob vrednostih vitamina D < 75 nmol/l je pri otrocih s KLB stopnje 2–5 na mestu nadomeščanje vitamina D ali njegovih analogov (22). Anemija je povezana z moteno tvorbo eritopoetina in regulacije železa, cilj zdravljenja z rekombinantnim eritropoetinom pa so vrednosti hemoglobina vsaj 110 g/l. Hipertenzija se pojavlja že v zgodnjih fazah bolezni in je pogosto ne prepoznamo. Zdravljenje naj kot del učinkovitega medikamentoznega antihipertenzivnega režima vključuje zaviralce sistema renin-angiotenzin-aldosteron (9). V primeru presnovne acidoze bolnikom predpišemo sodo bikarbono, ob visokih vrednostih kalija vezalce kalija in omejitev kalija v prehrani, ob izgubah soli pa včasih tudi njeno nadomeščanje. Ko bolezen doseže KLB 4. stopnje, začnemo priprave na uvedbo nadomestnega ledvičnega zdravljenja.

## ZAKLJUČEK

V prispevku opisujemo primer bolnice s perinatalno ugotovljeno obojestransko malformacijo ledvic in KLB 2.–3. stopnje, pri kateri smo z metodo NGS ugotovili mutacijo gena *PAX2* in ob dokazu koloboma vidnega živca diagnosticirali sindrom »ledvica-kolobom«. Primer je zanimiv z vidika prikaza ugotavljanja vzroka te redke monogenske bolezni ter hkrati razkriva klinični pristop in izzive pri zdravljenju otrok s KLB.

## LITERATURA

1. Schimmenti LA. Renal coloboma syndrome. Eur J Hum Genet. 2011; 19: 1207–12.
2. Weaver RG, Cashwell LF, Lorentz W, Whiteman D, Geisinger KR, Ball M. Optic nerve coloboma associated with renal disease. Am J Med Genet. 1988; 29: 597–605.
3. Schimmenti LA, Pierpont ME, Carpenter BLM, Kashtan CE, Johnson MR, Dobyns WB. Autosomal dominant optic nerve colobomas, vesicoureteral reflux, and renal anomalies. Am J Med Genet. 1995; 59: 204–8.
4. Sanyanusin P, Schimmenti LA, McNoe LA, Ward TA, Pierpont MEM, Sullivan MJ, et al. Mutation of the *PAX2* gene in a family with optic nerve colobomas, renal anomalies and vesicoureteral reflux. Nat Genet. 1995; 9: 358–64.
5. Alur RP, Vijayasarathy C, Brown JD, Mehtani M, Ighovie F, Sergeev Y V, et al. Papillorenal syndrome-causing missense mutations in *PAX2* / Pax2 result in hypomorphic alleles in mouse and human. PLoS Genet. 2010; 6 (3).
6. Otteson DC, Shelden E, Jones JM, Kameoka J, Hitchcock PF. Pax2 expression and retinal morphogenesis in the normal and Krd mouse. Dev Biol. 1998; 193: 209–24.
7. Torres M, Gómez-Pardo E, Dressler GR, Gruss P. Pax-2 controls multiple steps of urogenital development. Development. 1995; 121: 4057–65.
8. Petrovič D. Razvoj sečil. Med Razgl. 2000; 39: 281–6.
9. Becherucci F, Roperto RM, Materassi M, Romagnani P. Chronic kidney disease in children. Clin Kidney J. 2016; 9: 583–91.
10. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD Work Group. KDIGO 2012 clinical practice guideline for the evaluation and management of chronic kidney disease. Kidney Int Suppl. 2013; 3: 1–150.
11. Wiesel A, Queisser-Luft A, Clementi M, Bianca S, Stoll C, Haeusler M, et al. Prenatal detection of congenital renal malformations by fetal ultrasonographic examination: an analysis of 709 030 births in 12 European countries. Eur J Med Genet. 2005; 48: 131–44.
12. Loane M, Dolk H, Kelly A, Teljeur C, Greenlees R, Densem J. Paper 4: EUROCAT statistical monitoring: identification and investigation of ten year trends of congenital anomalies in Europe. Birth Defects Res A Clin Mol Teratol. 2011; 91: S31–43.
13. Smith JM, Stablein DM, Munoz R, Hebert D, McDonald RA. Contributions of the transplant registry: the 2006 annual report of the North American Pediatric Renal Trials and Collaborative Studies (NAPRTCS). Pediatr Transplant. 2007; 11: 366–73.
14. Verbitsky M, Westland R, Perez A, Kiryluk K, Liu Q, Krishnaswan P, et al. The copy number variation landscape of congenital anomalies of the kidney and urinary tract. Nat Genet. 2019; 51: 117–27.
15. Vivante A, Hildebrandt F. Exploring the genetic basis of early-onset chronic kidney disease. Nat Rev Nephrol. 2016; 12; 133–46.
16. Negrisolo S, Benetti E, Centi S, Della Vella M, Ghirardo G, Zanon G, et al. *PAX2* gene mutations in pediatric and young adult transplant recipients: kidney and urinary tract malformations without ocular anomalies. Clin Genet. 2011; 80: 581–5.

17. Nishimoto K, Iijima K, Shirakawa T, Kitagawa K, Satomura K, Nakamura H, et al. PAX2 gene mutation in a family with isolated renal hypoplasia. *J Am Soc Nephrol.* 2001; 12: 1769-72.
18. Weber S, Moriniere V, Knüppel T, Charbit M, Dusek J, Ghiggeri GM, et al. Prevalence of mutations in renal developmental genes in children with renal hypodysplasia: results of the ESCAPE study. *J Am Soc Nephrol.* 2006; 17: 2864-70.
19. Zhang L, Zhai SB, Zhao LY, Zhang Y, Sun BC, Ma QS. New PAX2 heterozygous mutation in a child with chronic kidney disease: a case report and review of the literature. *BMC Nephrol.* 2018; 19: 245.
20. Pujari A, Singh R, Regani H, Agrawal S. Bilateral optic disc coloboma. *BMJ Case Rep.* 2017; 1-2.
21. Beby F, Roche O, Cochat P, Ranchin B, Kohler R, Bonifas C, et al. New ocular phenotype associated with a mutation in the PAX2 gene. *Eye (Lond).* 2010; 24:1293-4.
22. Shroff R, Wan M, Nagler E V, Bakkaloglu S, Fischer D-C, Bishop N, et al. Clinical practice recommendations for native vitamin D therapy in children with chronic kidney disease stages 2-5 and on dialysis. *Nephrol Dial Transplant.* 2017; 32: 1098-113.

Avtor za dopisovanje:

Tadej Petek, dr. med.

Klinika za pediatrijo

Univerzitetni klinični center Maribor

Ljubljanska ulica 5, 2000 Maribor

e-mail: tadejpetek01@gmail.com

# CEPLJENJE OTROK S KRONIČNO BOLEZNIJO LEDVIC

## VACCINATION OF CHILDREN WITH CHRONIC RENAL DISEASE

*Martina Filipič*

Enota za pediatrično nefrologijo in arterijsko hipertenzijo, Klinika za pediatrijo, Univerzitetni klinični center Maribor

### IZVLEČEK

Otroci s kronično bolezni jo ledvic imajo lahko zaradi narave bolezni in zlasti zaradi prejemanja imunosupresivnih zdravil pomembno večje tveganje težjega poteka in zapletov nalezljive bolezni. Zato moramo poskrbeti za njihovo ustrezno cepljenje – če je le mogoče, naj prejmejo vsa obvezna cepiva in tudi nekatera dodatna cepljenja. Cepljenje moramo pri otroku s kronično ali redko bolezni jo ledvic skrbno načrtovati in ga potrebi tudi prilagoditi. Ledvična bolezen nikakor ni razlog, da cepljenje opustimo.

**Ključne besede:** cepljenje, nalezljiva bolezen, ledvična bolezen, imunosupresivno zdravljenje.

### ABSTRACT

Children with chronic renal disease may be at increased risk for a more severe course and complications whenever they catch an infectious disease, both because of the nature of the disease and especially because of receiving immunosuppressive therapy. Appropriate vaccination of these children is very important. Whenever possible, they should receive all recommended standard vaccines and some additional vaccinations. In many cases, vaccination of children with chronic or rare kidney disease needs to be carefully planned and adjusted if necessary, but renal disease must never be the reason to stop vaccination.

**Key words:** vaccination, infectious disease, renal disease, immunosuppressive therapy.

### UVOD

S cepljenjem zagotavljamo zaščito pred nalezljivimi boleznimi, saj preprečimo razvoj bolezni in s tem posledice zbolevanja, kot so akutna bolezen, tveganje dolgotrajnih posledic in stroški zdravljenja. Hkrati v populaciji vzpostavljamo kolektivno odpornost, ki ovira širjenje povzročitelja ali bolezen celo izkorenini in tako pred okužbo varuje tudi tiste, ki še niso bili cepljeni ali se zaradi kontraindikacij ne morejo cepiti (1).

Ciljna skupina, pri katerih zaradi možnosti težjega poteka nalezljive bolezni še toliko bolj želimo preprečiti njihovo zbolevanje, so v osnovi kronični in/ali imunska oslabljeni bolniki (2). Absolutne kontraindikacije za cepljenje so tudi pri kroničnih bolnikih relativno redke, velikokrat pa moramo časovni potek programa rednega cepljenja prilagoditi. Pogosto se namreč zgodi, da je pri njih cepljenje zakasnjeno ali celo ostanejo necepljeni, saj zaradi diagnostičnih postopkov, bolnišničnih zdravljenj ali pogostih obiskov pri specialistih ne obiskujejo izbranega pediatra po redni shemi sistematskih pregledov (3,4).

Čeprav je doseganje kolektivne imunosti eden glavnih ciljev cepljenja in mehanizem varovanja ranljivih skupin v populaciji, pri kronično bolnem otroku zasledujemo

primarni cilj, da cepilni program izvedemo čim prej v celoti, seveda s potrebnim individualnim načrtovanjem in prilagoditvami. Hkrati ne smemo pozabiti, da so lahko pri kronično bolnih otrocih indicirana tudi neobvezna cepljenja ter da moramo cepilni status in raven zaščite tudi večkrat preveriti.

V prispevku predstavljamo nekaj osnovnih dejstev o cepljenju in posebnosti cepljenja pri otrocih z boleznimi ledvic.

### CEPIVA IN PRIPOROČILA ZA CEPLJENJE OTROK IN MLADOSTNIKOV

Cepiva so visoko regulirani celostni biološki pripravki, namenjeni ustvarjanju zaščitnega imunskega odziva na okužbo (aktivna imunost) (1).

Razlikujemo več vrst cepiv.

**Živa (oslabljena) cepiva** vsebujejo oslabljene bakterije ali virus, ki so selekcionirani ali genotipsko spremenjeni na način, da izgubijo virulenco, a obdržijo zmožnost razmnoževanja v gostitelju. Živa cepiva se v organizmu razmnožujejo enako kot patogeni mikrobi, zato spodbudijo dolgotrajen in močan imunski odziv.

**Pri mrtvih (inaktiviranih) cepivih** patogene mikrobe inaktiviramo z vročino, kemijskimi snovmi ali z razgraditvijo z ustreznim detergentom. Mrtva cepiva moramo za vzdrževanje imunosti dajati večkrat.

**Cepiva iz očiščenih delov mikroorganizmov** (t. i. cepiva subunit) so sestavljena iz očiščenih površinskih mikrobnih antigenov (glikoproteinov ali polisaharidov). Površinske antigene večine mikroorganizmov imunski sistem najprej spozna in se odzove nanje.

Pri **konjugiranih cepivih** pa s konjugacijo antigene z gensko tehnologijo oblikujemo v nove, bolj imunogene kombinacije molekul (npr. polisaharidni antigen konjugiramo z beljakovino).

**Toksoidi** so toksini, spremenjeni tako, da izgubijo toksičnost, a zadržijo imunogenost (1,5).

Živo oslabljeno cepivo v primerjavi z mrtvimi inaktiviranimi cepivom navadno zagotavlja daljšo imunost in večjo učinkovitost zaščite. Omogoča tudi tvorjenje imunoglobulinov razreda IgG in imunoglobulinov razreda IgA, uporaba adjuvana pa ni nujna. Pri uporabi živega oslabljenega cepiva pride do razsoja cepilnega virusa po krvi, ki je podoben drugi fazi naravne virusne okužbe. Tako predvsem v imunske oslabljene bolniku lahko pride do nenadzorovane replikacije virusa in težjega poteka okužbe (1).

Med živa oslabljena cepiva, ki jih uporabljamo v okviru obveznega cepilnega programa otrok v Sloveniji, uvrščamo cepivo proti ošpicam, mumpsu in rdečkam ter tudi cepiva proti noricam, rotavirusu, rumeni mrzlici in tuberkulozi (1,6).

Absolutne kontraindikacije za cepljenje so redke. Mednje uvrščamo alergijo na sestavine cepiva, resen neželen

Tabela 1: Cepilni program v Sloveniji (Vir: NIJZ, ECDC).

|                                      | <b>ROJSTVO</b>    | <b>MESECI</b>     |                   |   |                   | <b>LETA</b> |   |                   |                  |       |         |
|--------------------------------------|-------------------|-------------------|-------------------|---|-------------------|-------------|---|-------------------|------------------|-------|---------|
|                                      |                   | 3                 | 5                 | 6 | 11–18             | 2           | 3 | 5–6               | 8                | 11–12 | 16 – 18 |
| tuberkuloza                          | BCG <sup>1</sup>  |                   |                   |   |                   |             |   |                   |                  |       |         |
| davica                               |                   | D                 | D                 |   | D                 |             |   |                   | D                |       |         |
| tetanus                              |                   | TT                | TT                |   | TT                |             |   |                   | TT               |       | TT      |
| oslovenski kašelj                    |                   | acP               | acP               |   | acP               |             |   |                   | acP              |       |         |
| otreška paraliza                     |                   | IPV               | IPV               |   | IPV               |             |   |                   |                  |       |         |
| <i>Haemophilus influenzae</i> tipa b |                   | Hib               | Hib               |   | Hib               |             |   |                   |                  |       |         |
| hepatitis B                          | HepB <sup>2</sup> | HepB <sup>3</sup> | HepB <sup>3</sup> |   | HepB <sup>3</sup> |             |   | HepB <sup>4</sup> |                  |       |         |
| pnevmonok                            |                   | PCV               | PCV               |   | PCV               |             |   |                   |                  |       |         |
| ošpice                               |                   |                   |                   |   | O                 |             |   | O                 |                  |       |         |
| mumps                                |                   |                   |                   |   | M                 |             |   | M                 |                  |       |         |
| rdečke                               |                   |                   |                   |   | R                 |             |   | R                 |                  |       |         |
| humani papiloma virus                |                   |                   |                   |   |                   |             |   |                   | HPV <sup>5</sup> |       |         |

Legenda: BCG – cepivo proti tuberkulozi z oslabljenimi bakterijami; D – davica, TT – tetanus; acP – oslovenski kašelj, acelularno cepivo; IPV – otreška paraliza, inaktivirano cepivo; Hib – *Haemophilus influenzae* tipa b, konjugirano cepivo; HepB – hepatitis B; PCV – pnevmonok, konjugirano cepivo; O – ošpice; M – mumps; R – rdečke; HPV – humani virusi papiloma; NIJZ – Nacionalni inštitut za javno zdravje; ECDC – European Centre for Disease Prevention and Control.

Opombe:

1 – priporočeno za novorojenčke, katerih družine so se v 5 letih pred rojstvom preselile iz države z visoko razširjenostjo tuberkuloze;

2 – otroka matere, ki je okužena s hepatitisom B, cepimo 12 ur po rojstvu, v starosti 1 mesec, 2 meseca in 1 leto;

3 – spremembra pri cepljenju dojenčkov v letu 2020;

4 – do leta 2020 so bili otroci proti hepatitisu B cepljeni s tremi odmerki monovalentnega cepiva v starosti 5–6 let;

5 – samo dekleta, dva odmerka.

učinek cepiva po predhodnem odmerku istega cepiva in bolezen ali zdravstveno stanje, ki je nezdružljivo s cepljenjem. Prirojena ali kronična bolezen je absolutna kontraindikacija za cepljenje samo v izjemnih primerih. Pri otrocih s kombinirano T-celično in B-celično primarno imunsko pomanjkljivostjo je cepljenje z živimi oslabljenimi cepivi kontraindicirano, cepljenje z mrtvimi cepivi pa pri popolnem pomanjkanju najverjetneje ni učinkovito. Pri kronično bolnem otroku moramo ob odločitvi za cepljenje upoštevati aktivnost bolezni, prilagoditve in morebitne kontraindikacije zaradi imunosupresivnega zdravljenja in zdravljenja s krvnimi pripravki ali imunoglobulinimi ter dejstvo, da lahko pri mnogih stanjih pričakujemo slabši imunski odziv in slabšo učinkovitost cepljenja (5).

Koledar cepljenja predšolskih in šolskih otrok v Sloveniji povzemamo v Tabeli 1.

## **POSEBNOSTI CEPLJENJA PRI OTROCIH Z BOLEZNIJO LEDVIC**

Redke bolezni ledvic vključujejo vsaj 150 različnih stanj. Velika večina je podedovanih ali prirojenih (7). Pri otroku z redko boleznijo ledvic, ki je neimunske etiologije in ne povzroča pomembnega upada ledvične funkcije, bolezen ledvic ne predstavlja ovire za vsa obvezna in dodatna cepljenja. Ti otroci so lahko cepljeni enako kot zdravi vrstniki.

Otroci, pri katerih je redka bolezen ledvic imunsko pogojena ali vodi v pomemben upad ledvične funkcije, so tisti, kjer lahko pričakujemo posebnosti pri cepljenju.

Bolniki s kronično ledvično boleznijo zbolevajo za nalezljivimi boleznimi bolj pogosto, pričakujemo pa lahko tudi težji potek bolezni. Razlog je predvsem v njihovi manjši imunokompetenci in pogosteji izpostavljenosti patogenom zaradi pogostih obiskov zdravstvenih ustanov (8). Med dejavniki tveganja omenjajo predvsem uremijo, proteinurijo, edeme in slabšo prehranjenost, bolnik pa je imunsko oslabljen predvsem zaradi zdravljenja z imunosupresivnimi zdravili, dializnega zdravljenja in morebitne presaditve (4,9).

Ob upoštevanju nekaterih patogenetskih mehanizmov kronične ledvične bolezni velja, da se imunska pomanjkljivost v splošnem stopnjuje s stopnjo znižanja glomerulne filtracije. K spremenjeni gostiteljevi obrambi lahko prispevajo povišane vrednosti paratiroidnega hormona, ki deluje kot vnetni posrednik. Uremija vpliva na izražanje tollu podobnih receptorjev (angl. toll-like receptors). Pri bolnikih s končno ledvično odpovedjo opisujejo spremembe v B-celični imunosti (8). Posebna skupina otrok, pri katerih do zmanjšanja imunosti pripelje sama patogeneza

bolezni, so otroci z nefrotskim sindromom, predvsem v obdobju relapsa bolezni (9). Največje tveganje težjega poteka nalezljive bolezni pri otrocih s kronično ledvično boleznijo pa je zdravljenje s steroidi in zdravljenje z drugimi imunosupresivnimi zdravili zaradi zdravljenja osnovne bolezni oz. po presaditvi ledvice (3,4).

### **Cepljenje pri otrocih, ki prejemajo zdravljenje s kortikosteroidi**

Tipičen bolnik, ki prejema kortikosteroide, je bolnik z nefrotskim sindromom, pri katerem ob prvem pojavu bolezni ali relapsu že zaradi narave bolezni pričakujemo nizke serumske vrednosti celokupnih imunoglobulinov IgG ter disfunkcijo limfocitov T in limfocitov B (10). Podobno tudi kortikosteroidi inhibirajo aktivacijo celic CD 4 (celic T pomagalk), ki so potrebne za optimalen protitelesni odgovor (9). Pri teh bolnikih tako po opravljenem rednem cepljenju pričakujemo nižje ravni zaščitnih protiteles (11). To so pokazali predvsem na primeru zaščite proti virusu hepatitisa B, pri katerem moramo po končanem cepljenju raven zaščitnih protiteles skrbno preveriti (9,12). Otroci z nefrotskim sindromom imajo tudi večje tveganje invazivnih pneumokoknih okužb, v času akutne bolezni oz. relapsa, predvsem peritonitisa, pa tudi drugih okužb, kar je med drugim povezano z zdravljenjem z visokimi odmerki kortikosteroidov. Cepljenje proti pneumokoku pri tej skupini otrok absolutno svetujemo (10,13). Virusne okužbe zgornjih dihal so najpomembnejši sprožilni dejavnik za relaps bolezni, zato vsekakor priporočamo, da otroke z nefrotskim sindromom vsako leto cepimo proti gripi. Pri otrocih, ki prejemajo kortikosteroide, lahko okužba z virusom *Varicella* povzroči bolezen s hudim potekom, zato cepljenje pri njih izrazito svetujemo (8,9). Otrokom s kronično ledvično boleznijo priporočamo cepljenje z dvema odmerkoma cepiva (4).

Otrok z nefrotskim sindromom je torej tipičen bolnik, ki je kandidat za dodatna priporočena cepljenja in morda tudi za poživitvene odmerke cepiv iz obveznega cepilnega programa. Hkrati lahko tudi večkrat na leto več mesecov prejema zdravljenje s kortikosteroidi. Pri bolnikih, ki se zdravijo z visokimi odmerki kortikosteroidov ( $> 2 \text{ mg/kg}$  oz.  $> 20 \text{ mg}$  dnevno ali vsak drugi dan več kot 14 dni) je cepljenje z živimi cepivi kontraindicirano; če je mogoče, s cepljenjem počakamo, da vsaj en mesec in najmanj 2 tedna ne prejemajo kortikosteroidov (3,9,14). Pri načrtovanju zdravljenja s kortikosteroidi cepljenje z živimi cepivi opravimo vsaj 4 tedne pred uvedbo zdravila (11).

Zdravljenje s kortikosteroidi sicer za cepljenje z mrtvimi inaktiviranimi cepivi ni nikakršna kontraindikacija. Če lahko zdravljenje načrtujemo, ga priporočamo vsaj dva tedna pred uvedbo imunosupresivnega zdravila (9,11).

## Cepljenje pri otrocih, ki prejemajo druga imunosupresivna zdravila

Raziskav, v katerih bi preučevali odgovor na cepljenje pri bolnikih, ki prejemajo druga imunosupresivna zdravila, kot so ciklofosfamid, azatioprin, mikofenolat-mofetil, takrolimus ali rituksimab, je malo. Več avtorjev je pokazalo, da je raven zaščitnih protiteles pri teh bolnikih po cepljenju proti hepatitisu B, pneumokoku ali *Haemophilus influenzae* tipa b nižja kot pri bolnikih, ki so prejemali samo kortikosteroide (3,9,12). O cepljenju se odločamo pri vsakem bolniku posebej, v splošnem pa je cepljenje z živimi cepivi kontraindicirano (1).

## Cepljenje pri otrocih s presajeno ledvico

Pred presaditvijo ledvice je bolnik navadno bolj imunokompetenten kot po presaditvi, ko prejema visoke odmerke imunosupresivnih zdravil. Zato si moramo prizadevati, da otroka primarno in čim bolj popolno cepimo že pred začetkom imunosupresivnega zdravljenja (zaradi bolezenskega stanja ali po presaditvi). Ker nas potreba po zdravljenju ali nujnost presaditve pogosto prehit, lahko cepljenje izpeljemo po prilagojeni shemi s skrajšanimi intervali med odmerki cepiva. Pred presaditvijo ali imunosupresivnim zdravljenjem moramo določiti raven protiteles, zlasti za živa cepiva, in ob vrednostih, ki so pod

pričakovanimi, organizirati shemo ponovnega cepljenja (revakcinacije). V Tabeli 2 prikazujemo pomembne informacije in seznam priporočenih cepiv, ki naj bi jih uporabili pred presaditvijo. Čeprav je za bolnike, ki pred presaditvijo niso popolno cepljeni, čas imunizacije po presaditvi kritičen, univerzalnih smernic na žalost še ni. Pri otrocih, ki so popolno cepljeni, lahko zaradi imunosupresije po presaditvi oslabi tudi zaščita, ki je bila podvržena presaditvi. Zaradi višjih odmerkov zdravil in teoretično večjega tveganja zavrnitve presadka cepljenje s katerim koli cepivom v prvih 6 mesecih po presaditvi ni priporočljivo. V številnih transplantacijskih centrih cepljenje odložijo, dokler bolniki ne dosežejo vzdrževalne imunosupresije, medtem ko v drugih centrih s cepljenjem začnejo takoj po zmanjšanju odmerkov steroidov, tj. v enem letu po presaditvi. Živa cepiva so v splošnem kontraindicirana (9,15,16).

Tabela 2: Predlog sheme cepljenja pri otroku, kandidatu za presaditev ledvice (9).

| Cepivo                                      | Najmanjše število odmerkov pred presaditvijo   | Najkrajši interval med odmerki  |
|---|--|---|
| BCG (tuberkoloza)                           | 1  | 0   |
| DtaP (davica, tetanus, oslovski kašelj)     | 6  | 4 tedni med prvimi tremi odmerki; 6 mesecev med naslednjima poživitvenima odmerkoma; zadnji poživitveni odmerek pri 11–13 letih |
| IPV (otroška paraliza)                      | 5  | 4 tedni med prvimi tremi odmerki; 6 mesecev med naslednjima odmerkoma   |
| Hib ( <i>Haemophilus influenzae</i> tipa b) | 4 (pri mlajših od 2 let)<br>1 (pri starejših od 2 let)                                   | 4 tedni med prvimi tremi odmerki; poživitveni odmerek po 12. mesecu starosti  |
| meningokokno konjugirano cepivo             | 3 (pri mlajših od 6 mesecev)<br>2 (pri mlajših od 1 leta)<br>1 (pri starejših od 1 leta) | 4–6 tednov  |
| meningokokno polisaharidno cepivo           | 1 odmerek po 2. letu   |   |
| pnevkokokno konjugirano cepivo (PCV)        | 4 (pri mlajših od 2 let)<br>2 (pri starejših od 2 let)                                   | 4–6 tednov med prvimi tremi odmerki; poživitveni odmerek po 1 letu  |
| pnevkokokno polisaharidno cepivo (PPV)      | 1 odmerek (pri starejših od 2 let)   | poživitveni odmerki na 5 let do presaditve  |
| gripa                                       | vsako leto   |   |
| OMR (ošpice, mumps, rdečke)                 | 2  | 4–6 tednov  |
| Varicella                                   | 2  | 4–6 tednov  |
| hepatitis B                                 | 3  | trije odmerki na dneve 0, 7 in 21   |
| humanji papiloma virus (HPV)                | 3  | 4–6 tednov  |

## ZAKLJUČEK

Pri kronično bolnih otrocih so kontraindikacije za cepljenje pogosto opredeljene preveč široko in tudi absolutne kontraindikacije za cepljenje so predvsem pri uporabi mrtvih inaktiviranih cepiv nadvse redke. Zato otroke po možnosti cepimo čim bolj v skladu z veljavnim koledarjem obveznega cepljenja. Seveda pa sta nujno potrebna individualen pristop ter načrtovanje cepljenja glede na aktivnost bolezni in načrt zdravljenja.

Pred uvedbo imunosupresivnega zdravljenja moramo cepljenje s katerim koli cepivom pravočasno načrtovati. Cepljenje je lahko tudi manj učinkovito, zato moramo premisliti o potrebi po preverjanju stopnje zaščite in o morebitnih dodatnih odmerkih cepiva.

Pri otrocih z ledvično boleznijo poleg rednih cepljenj posebej priporočamo tudi nekatera dodatna cepljenja, kot so cepljenja proti noricam, pneumokoku in gripi.

## LITERATURA

1. Kraigher A, Ihan A, Avčin T, eds. Cepljenje in cepiva – dobre prakse varnega cepljenja. Ljubljana: Sekcija za preventivno medicino SZD: Sekcija za klinično mikrobiologijo in bolnišnične okužbe SZD: Inštitut za varovanje zdravja; 2011.
2. Kimberlin DW, Brady MT, Jackson MA, eds. Red Book (2018): report of the Committee on Infectious Diseases. 31st ed. Itasca, IL: American Academy of Pediatrics; 2018. p. 92.
3. Neu AM. Immunizations in children with chronic kidney disease. *Pediatr Nephrol*. 2012; 27: 1257–63.
4. Rus R, Zakotnik B. Cepljenje otrok z obolenji ledvic. *Med Razgl*. 2009; 48: 219–31.
5. National Center for Immunisation and Respiratory diseases. General recommendations on immunization – recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMMR Recomm Rep*. 2011; 60: 1–64.
6. Kimberlin DW, Brady MT, Jackson MA, eds. Red Book (2018): report of the Committee on Infectious Diseases. 31st ed. Itasca, IL: American Academy of Pediatrics; 2018. p. 31–3.
7. Aymé S, Bockenhauer D, Day S, Devuyst O, Guay- Woodford LM, Ingelfinger JR, et al. Common elements in rare kidney diseases: conclusions from a Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) controversies conference. *Kidney Int*. 2016; 176: 139–48.
8. Grzegorzewska AE. Prophylactic vaccinations in chronic kidney disease: current status. *Hum Vaccin Immunother*. 2015; 4: 2599–605.
9. Banerjee S, Dissanayake PV. Vaccinations in children on immunosuppressive medications for renal disease. *Pediatr Nephrol*. 2016; 31: 1437–48.
10. Vandecasteele SJ, Ombelet S, Blumenthal S, Peetermans WE. The ABC of pneumococcal infections and vaccination in patients with chronic kidney disease. *Clin Kidney J*. 2015; 8: 318–24.
11. Rubin LG, Levin MJ, Ljungman P, Davies EG, Avery R, Tomblyn M, et al. 2013 IDSA clinical practice guideline for vaccination of the immunocompromised host. *Clin Infect Dis*. 2014; 58: e44–100.
12. Watkins SL, Alexander SR, Brewer ED, Hesley TM, West DJ, Chan ISF, et al. Response to recombinant hepatitis B vaccine in children and adolescents with chronic renal failure. *Am J Kidney Dis*. 2002; 40: 365–72.
13. Laube GF, Berger C, Goetschel P, Leumann E, Neuhaus TJ. Immunization in children with chronic renal failure. *Pediatr Nephrol*. 2002; 17: 638–42.
14. Croce E, Hatz C, Jonker EF, Visser LG, Jaeger VK, Bühl S. Safety of live vaccinations on immunosuppressive therapy in patients with immune-mediated inflammatory diseases, solid organ transplantation or after bone-marrow transplantation – a systematic review of randomized trials, observational studies and case reports. *Vaccine*. 2017; 35: 1216–26.
15. Danziger-Isakov L, Kumar D. Vaccination in solid organ transplantation. *Am J Transplant*. 2013; 13: 311–7.
16. Fox TG, Nailesco C. Vaccinations in pediatric kidney transplant recipients. *Pediatr Nephrol*. 2019; 34: 579–91.

Avtor za dopisovanje:

Asist. Martina Filipič, dr. med.

Klinika za pediatrijo, Univerzitetni klinični center Maribor  
Enota za pediatrično nefrologijo in arterijsko hipertenzijo  
Ljubljanska ulica 5, 2000 Maribor  
e-mail: filipic.martina@gmail.com



# **VZGOJNO-IZOBRAŽEVALNI MATERIAL ZA STARŠE**



## Kaj pomeni sindrom za moje življenje oziroma življenje mojega otroka?

- Dolgoročno (večletno) zdravljenje in spremljanje.
- REDNE KONTROLE pri nefrologu! → pravočasno ukrepanje ob slabšanju sindroma in ledvične funkcije.
- Spremljanje otroka z vidika rasti in razvoja ter neželenih učinkov terapije.

## ZAPLETI BOLEZNI

Okužbe, strdki, srčno-žilni zapleti, pomanjkanje tekočin, slabokrvnost, akutna ledvična odpoved, podhranjenost, otekanje, motnje v metabolizmu maščob.

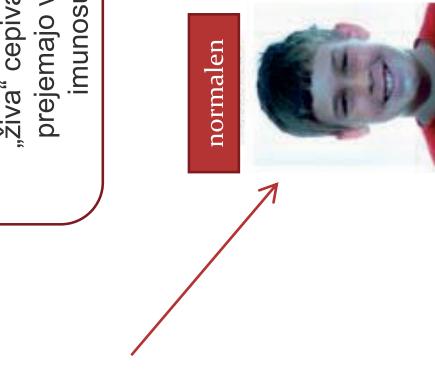
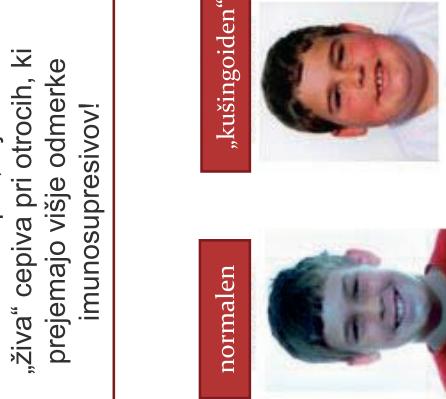
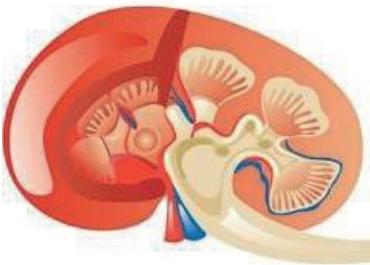
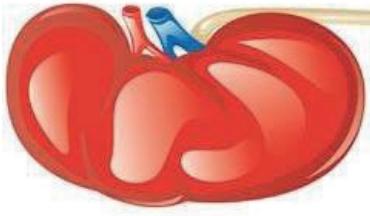
## ZDRAVLJENJE

► KORTIKOSTEROIDI so prva terapija izbora.

► V primeru slabega odgovora dodajamo druga zdravila, ki zavirajo imunske odzive.

## NEFROTIČNI SINDROM

*Informacije za starše in bolnike*



## ZAPLETI ZDRAVLJENJA S STEROIDI

Debelost, „kušingoiden“ izgled, upočasnitev rasti, povišan krvni tlak, osteoporozra, motnjave očesne leče, spremembe v prenovi glukoze, motnje ravni maščob, čustvena deprivacija, vedenjske spremembe in drugo.

## KAJ JE NEFROTIČNI SINDROM?

Specifičnega vzroka nastanka primarnega nefrotičnega sindroma ne poznamo.

Študije kažejo, da k bolezni pomembno prispevajo možnje v imunskega sistema.

Posledično pride pri otroku do:

- izgube beljakovin v urinu,
- zmanjšanja količine beljakovin v krvi,
- otekanja in
- povišanega holesterola v krvi.

Nefrotični sindrom je pri otrocih redka bolezen, vendar je pomemben vzrok okvare ledvične funkcije.

Bolezen lahko prizadene samo ledvici – govorimo o primarnem nefrotičnem sindromu, ki je najpogosteje oblika.

Redkeje se prizadetost ledvične funkcije kaže z nefrotičnim sindromom v sklopu drugih bolezni, ki prizadenejo več organskih sistemov – takrat govorimo o sekundarnem nefrotičnem sindromu.

## DIAGNOZA

- Ob otekanju je nujen odvzem urina in krvi → diagnozo nato postavimo z značilnimi laboratorijskimi izvidi.
- Ob tem je potrebno opraviti preiskave za izključitev drugih morebitnih bolezni.
- V neznačilnih primerih je občasno že takoj potrebna biopsija ledvic, sicer se opravi tekom zdravljenja, če nimamo odgovora na zdravilo oziroma če pričakujemo druge zaplete.



## SIMPTOMI IN ZNAKI

- Najpogosteje je pri otroku vidno otekanje (udi, oči, skrotum), prisotno je tudi slabo počutje.
- V primeru sekundarnega nefrotičnega sindroma so lahko prisotni tudi drugi simptomi in znaki, s katerimi lahko posumimo na prisotnost sistemskih bolezni.





## ZDRAVLJENJE

- Specifičnega zdravila NI.
- Zdravljenje je tako tarčno glede na težave.
- Redne kontrole pri nefrologu za ugotavljanje in zdravljenje ledvične prizadetosti.
- Redno spremeljanje sluga in vida – eventualno vidni in slušni pripomočki.

## ALPORTOV SINDROM

Kaj pomeni sindrom za moje življenje oziroma življenje mojega otroka?

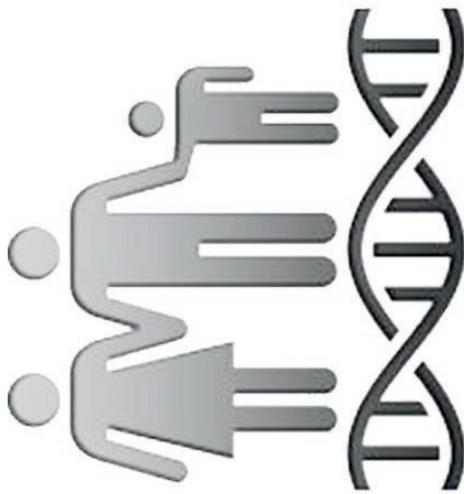
*Informacije za starše in bolnike*

Napoved bolezni je odvisna od stopnje prizadetosti organov ter napredovanja bolezni.

Bolniki, pogosteje ženske, so lahko brez težav celo življenje.

Lahko pa pride do hitre izgube ledvične funkcije, ki zahteva transplantacijo ledvice.

Predvsem zaradi ledvične bolezni je lahko skrajšana življenjska doba, dodatno lahko okvara sluh in vida omejita najstnika pri izbiri poklica.



# KAJ JE ALPORTOV SINDROM?



Najpogosteje gre za obliko dedovanja preko spolnih kromosomov. V tem primeru so pogosteje in hujje prizadeti dečki.

Alportov sindrom je genetska bolezen, pri kateri pride do okvare kolagena IV, ki je osnovni gradnik membrane v ledvicah, ušesu in očesu.

## Kako moj otrok dobti Alportov sindrom?

Ker gre za genetsko bolezen, jo otrok podebuje od staršev; z njim se torej rodi, vendar se ob rojstvu še ne pokaže.

Alportov sindrom je posledica številnih različnih sprememb genetskega materiala na več genih. Verjetnost, da bo vaš otrok dobil Alportov sindrom, če imate okvarjen gen, je torej odvisna od prizadetege gena.

Če imate v družini znan Alportov sindrom, svetujemo genetsko testiranje in svetovanje za vse člane družine.



**Zanimivost:** že sam g. Alport, ki je bolezen odkril in po katerem je bolezen poimenovana, je dejal: „da je za moške značilna naglušnost in ledvična bolezen, ki skrajša življenjsko dobo, medtem ko so ženske blažje prizadete in živijo normalno dolgo.“ Danes vemo, da so tudi ženske lahko hujje prizadete, čeprav je to redkeje kot pri moškinj.

## DIAGNOZA

Na bolezen pomislimo pri vsakem članu družine, kjer smo ugotovili Alportov sindrom.

Bolezen najpogosteje potrdimo z genetskim testiranjem, za to je potreben odvzem krvii.

Včasih je ob tem potrebna tudi biopsija ledvic.

## SIMPTOMI IN ZNAKI

- Najpogosteje so prizadeti
  - ledvici,
  - sluh,
  - vid.
- Stopnja prizadetosti je odvisna od okvarjenega gena.
- Ledvična prizadetost se pogosto odkrije ob rutinskem odvzemu urina, ko opazimo mikroskopsko prisotnost krv ozioroma beljakovine v urinu. Večina otrok ob tem nima težav, lahko pa se bolezen prikaže že z znaki ledvične odpovedi.

- Prizadetost vida in sluha sta prav tako različni, pogosteje jo zaznamo s tarčnimi pregledi sluha in vida ob postavitvi diagnoze.

## Imam policistično bolezen ledvic. Kaj pa moj otrok?

Avtosomno recessivna policistična bolezen ledvic se lahko izrazi že pred rojstvom in povzroča številne težave.

Ena tretjina novorjenčkov umre zaradi nerazvitosti pljuč in ledvične odpovedi.

Izmed preživelih ena tretjina potrebuje nadomestno ledvično zdravljenje ali transplantacijo ledvice do 10. leta starosti.

- Rutinsko presejanje otrok staršev z avtosomno dominantno policistično boleznijo ledvic se ne priporoča.

*Klinika za pediatrijo, Enota za pediatrično nefrologijo in arterijsko hipertenzijo*

- Odlocitev za preiskave pri otroku, ki nima težav, je individualna.
- Pri otroku s pozitivno družinsko anamnezijo izbrani zdravnik redno spremišja rast in razvoj, krvni tlak in pregleda urin. Ob težavah ga napoti k pediatru nefrologu.
- Svetuje se genetski posvet pred načrtovanou zanositvijo.

## NEFRONOPTIZA

Je redka, za njio zboleli 1 od 50000 živorojenih otrok.

Deduje se avtosomno recessivno.

Značilno se izrazi v pozinem otroštvu ali zgodnjem najstniškem obdobju.

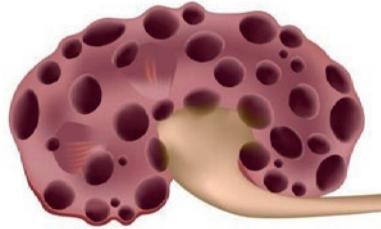
Prvi znak je čezmerno izločanje urina s posledično čezmerno žejo. Ledvično odpovedovanje hitro napreduje, tako da je nadomestno ledvično zdravljenje potrebno v 3–4 letech.

Pri nekaterih redkih genetskih oblikah lahko ledvično bolezen spremišja prizadetost drugih organskih sistemov, npr. možganov ali oči.



## CISTIČNE BOLEZNI LEDVIC

*Informacije za starše in bolnike*



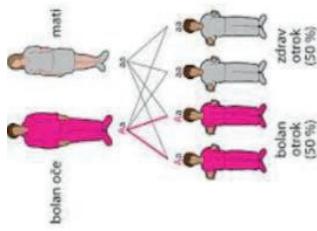
## KAKO LAHKO SKRBIM ZA LEDVIČNO ZDRAVJE?

- Bodi redno telesno aktivен.
- Redno meri krvni tlak. Zdravi povišan krvni tlak.
- Preverjam vrednost krvnega sladkorja. Zdravi sladkorno bolezen.
- Uživaj manj soli v prehrani.
- ~~Ne jez zdravo mešano hrano in skrbi za normalno telesno težo.~~
- Pij dovolj tekočin, najbolje vodo. Ne kadi.
- Bodi previden pri jemanju zdravil brez recepta (npr. nesteroidni antirevmatiki).

## Cistične bolezni ledvic so lahko podedenane, prijene ali pridobljene.

## AUTOSOMNO DOMINANTNA POLICISTIČNA BOLEZEN LEDVIC

- Ledvične ciste
  - So posamezne, z ovojnico obdane in s tekočino napolnjene okrogle strukture, kijih ponavadi najdemo naključno (npr. pri UZ preiskavi).
  - Enostavne ciste so v otroštvu redke, po 50. letu pa jih ima vsaj ena tretjina ljudi.
  - Otroka z ledvično cisto naj spremja pediatrer nefrolog.



- Je najpogostejša, okvarjen gen nosi 1 od 400–1.000 živorojenih otrok.  
Deduje se autosomno dominatno – če jo ima eden od staršev, ima vsak otrok 50 % verjetnost podedenanja.  
Značilne so mutacije v genih PKD1 in PKD2.

## Simptomi in znaki bolezni

- Tvorba cist se sicer lahko začne že v najzgodnejšem otroštvu, vendar je bolezen ponavadi dolgo brez simptomov.
- Bolezen se najprej kaže z arterijsko hipertenzijo, lahko tudi z bolečino ledveno, občasno krvavim urinom, okužbo sečil in ledvičnimi kamni.
- Kasneje se lahko pojavi pešanje ledvične funkcije.
- Ciste se lahko pojavijo tudi v drugih organih, najpogosteje v jetrih in trebušni slinavki.

## Policistične bolezni ledvic

- So dedne bolezni.
- Prizadenejo obe ledvici, ciste pa lahko nastanejo tudi na drugih organih.
- Lahko vodijo v kronično ledvično bolezen in končno ledvično odpoved.
- Najpogostejša je autosomno dominatna policistična bolezen ledvic, ki predstavlja skoraj 10 % bolnikov na kronični dializi.

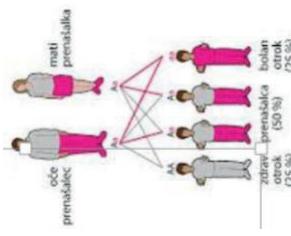
- Možganska anevrizma spremja bolezen v približno 10–15 %. Pri otrocih je praktično ne najdemo. Magnetno resonanco možganov se priporoča pri simptomatskih bolnikih in odraslih s pozitivno družinsko anamnezo anevrizme.

## Zdravljenje

- Skrbimo za ledvično zdravje.
- Zdravimo povišan krvni tlak.
- Potekajo raziskave za uporabo in razvoj zdravil, ki bi upočasnila rast cist.

## AUTOSOMNO RECESIVNA POLICISTIČNA BOLEZEN LEDVIC

- Je redka, zболi 1 od 6.000 do 55.000 živorojenih otrok.  
Deduje se avtosomno recessivno.  
Če ima mutacijo samo eden od staršev, otrok ne zболi, če imata mutacijo oba starša, ima otrok 25 % verjetnost, da podeduje bolezen.  
Nastane zaradi mutacije gena PKHD1.



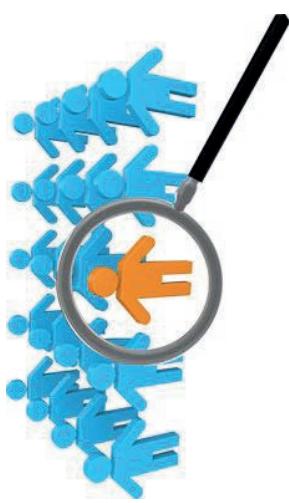


## ZAPLETI IN PREPREČEVANJE NAPREDOVANJA KLB

Zapleti KLB so lahko povisan krvni tlak, slabokrvnost, mineralno-kostna bolezen, zastoj rasti, motnje elektrolitskega ravnotesja, metabolična acidoza, srčno-žilni zapleti, ki so v odrasli dobi pomemben vzrok umrljivosti zaradi KLB.

Napredovanje KLB preprečujemo s kontrolo krvnega tlaka, slabokrvnosti, proteinurije, ravni holesterolja, krvnega sladkorja, pri višjih stopnjah prilagojeno dieto, odsvetujemo kajenje.

V primeru prisotnosti ledvične bolezni v družini v zgodnjem obdobju svetujemo pregled otroka pri otroškem nefrologu.



## ZDRAVLJENJE KONČNE LEDVIČNE BOLEZNI

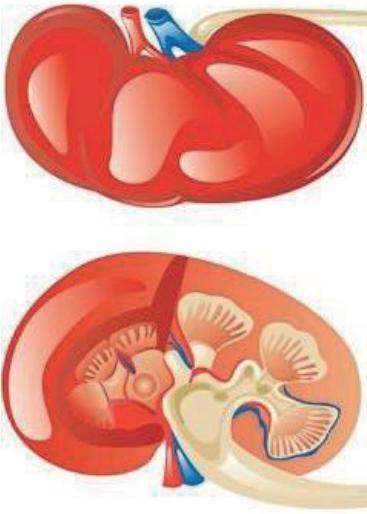
Končna ledvična bolezen predstavlja najbolj napredovalo fazo ledvične okvare, za preživetje so v tej fazi potrebne nadomestne metode zdravljenja. Poznamo:

- peritonealno dializo, ki jo bolniki vsakodnevno izvajajo sami v domačem okolju.
- Hemodializo, ki se izvaja v bolnišnici ponavadi 3x tedensko.
- Transplantacijo ledvic, ki omogoča največ svobode, zahteva pa redno jemanje imunosupresivnih zdravil.



## KRONIČNA IN KONČNA LEDVIČNA BOLEZEN PRI OTROCIH

*Informacije za starse in bolnike*



## POGOSTNOST

## STOPNJE KLB

## ODKRIVANJE KLB PRI OTROCIH

Kronična ledvična bolezen (KLB) pri otrocih ni pogosta, zdravljenje pa je zahtevno in zahteva sodelovanje celotne družine. Pri obravnavi je potreben timski pristop, ki vključuje različne strokovnjake: zdravnika nefrologa in urologa, medicinsko sestro, dietetika, psihologa, učitelja, vzgojitelja in socialnega delavca.

KLB je definirana kot postopno slabšanje ledvične funkcije v času vsaj treh mesecev. Stopnje razdelimo glede na postopno slabšanje glomerulne filtracije na stopnje od 1 do 5. 5. stopnja pomeni končno ledvično bolezen in zahteva nadomestno zdravljenje z dializo ali transplantacijo ledvic.

## VZROKI ZA KLB

Pri otrocih so najpogostejši vzrok za kronično ledvično bolezen prijene nepravilnosti ledvic kot npr. displazija, na drugem mestu so pridobljene bolezni kot npr. glomerulonefritisi. V nasprotju z odraslimi sta diabetična bolezen ledvic in hipertenzivna nefrosklerozna pri otrocih redki.



## FUNKCIJA LEDVIC

Ledvice opravljajo tri glavne funkcije:

- regulacijsko (nadzor sestave in prostornine telesnih tekočin, vzdrževanje acidobaznega statusa in krvnega tlaka),
- izločevalno (odstranjevanje končnih produktov metabolizma, razgradnja različnih endogenih in eksogenih substanc) in
- endokrino (proizvodnja pomembnih hormonov kot so renin, eritropoetin in aktivna oblika vitamina D).

V primeru prisotnosti ledvične bolezni v družini v zgodnjem obdobju svetujemo preglej otroka pri otroškem nefrologu.

Veliko prirojenih napak se cilj ugotovimo že ultrazvočno v času nosečnosti. Večina teh napak ne vodi v KLB. Pogoste okužbe se cilj so lahko znak prirojenih nepravilnosti se cilj, ki nezdravljene lahko vodijo v KLB. V nekaterih primerih (npr. sistemsko bolezni) lahko pride do akutne ledvične odpovedi, ki kasneje lahko vodi v KLB. Otroci so lahko v začetnih fazah KLB brez simptomov, kasneje se lahko pojavijo zvišan tlak, otekanje, zastoj rasti, slabokrvnost. Znak ledvične bolezni je lahko tudi izločanje velikih količin urina. Začetne faze velikokrat odkrijemo na sistematskih pregledih. V Sloveniji se pri otrocih opravi pregled urina na sistematskem pregledu 6 mesecov starih dojenčkov, prav tako na kasnejših sistematskih pregledih, kjer se spreminja tudi krvni tlak.

**SRCE**  
V srčni mišici pride do razvoja nenevarnega tumorja (rabdomiom), ki pa lahko povzroča motnje normalnega delovanja srca. To ni pogosto. Spremembe lahko ultrazvočno najdemo že pred rojstvom. Težave, ki se lahko pojavijo, so motnje v pretoku krvi skozi srce, srčno popuščanje in motnje srčnega ritma. Za spremjanje uporabimo EKG zapis in UZ srca.

## Ali je tuberozna skleroza ozdravljiva bolezen?

Tuberozna skleroza ni ozdravljiva. Bolnike spremjamamo na redne intervale in preverjamo stanje bolezni.

## ZDRAVLJENJE

Večinoma zdravimo posledice: epilepsijo zdravimo z zdravili, tumorje lahko kirurško odstranimo, če povzročajo težave. Obstaja tudi zdravilo, everolimus, ki popravi delovanje beljakovine, ki je zaradi okvarjenega gena napacno. Zaradi omejene učinkovitosti in stranskih učinkov pa je to zdravilo primerno le za izbrane bolnike, pri katerih zdravnik oceni, da bo korist zdravljenja večja od morebitnih zapletov zdravljenja.

## DIAGNOZA

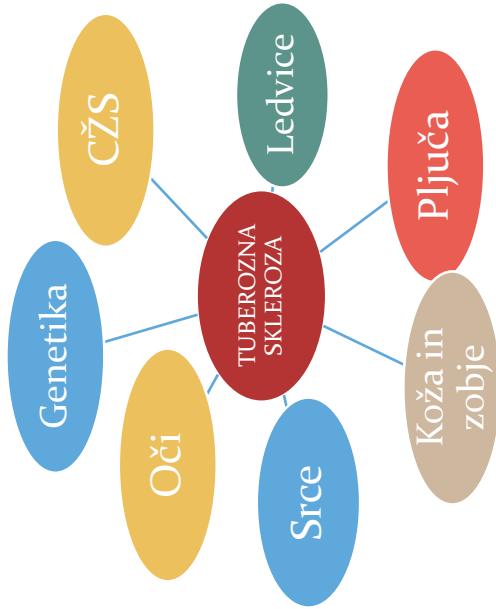
Kadar najdemo enega od znacičilnih simptomov ali znakov oziorama je tuberozna skleroza prisotna v družini, pregledamo vse organske sisteme, ki so lahko prizadeti in se po potrebi odločimo še za genetske preiskave. Genetsko testiranje je lahko v pomoč pri nejasni bolezni, vendar vseh mutacij še ne poznamo, zato testiranje mutacije ne pokaže vedno, čeprav je bolezen prisotna.



*Klinika za pediatrijo, Enota za pediatrično nefrologijo in artefisko hipertenzijo*

## TUBEROZNA SKLEROZA

*Informacije za starše in bolnike*



## KAJ JE TUBEROZNA SKLEROZA?

Tuberzna skleroz je dedna bolezen, ki lahko prizadene številne organe. Povzroči jo mutacija v enem od dveh genov, TSC1 in TSC2 (TSC je angleška kratica za Tuberous Sclerosis Complex). Nekateri bolniki imajo bolezen znano že od zgodnjega otroštva, pri drugih je bolezen odkrita naključno ali ko odkrijemo bolezen pri enem od njegovih svojcev.

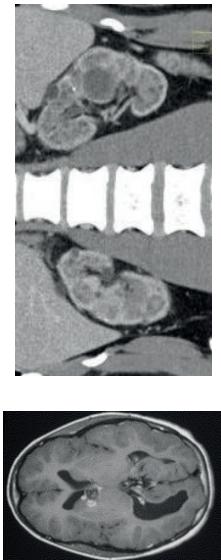
### Kako moj otrok zboli za tuberozno skleroz?

Tuberzna skleroz je dedna bolezen, ki se pri veliko ljudeh lahko pojavi na novo, ne da bi bili prizadeti starši ali drugi predniki.

## SIMPTOMI IN ZNAKI

### CENTRALNI ŽIVČNI SISTEM (CŽS)

Prizadetost CŽS se najpogosteje kaže z epilepsijo, ki je prisotna že v otroštvu. To je posledica sprememb v zgradbi možganovine. Te spremembe lahko na slikanju z magnetno resonanco (MR) dobro prikažemo. Najpogosteje so tri vrste sprememb: kortikalni tuberom, subependimalni gigantocelični astrocitom (SEGA) in subependimalni vozliči (subependimalni noduli, SEN).



### LEDVICE

Ločimo tri glavne vrste ledvičnih sprememb: ledvični angiomolipom (AML), ledvične ciste in karcinom ledvičnih celic. Nekateri AML rastejo in zaradi nenadzorovane rasti žil lahko nenadno zakrvavijo, kar je lahko nevarno. Spremembe spremijamo s pomočjo ultrazvoka, CT ali MR ledvic. Pogostnost pregledov je odvisna od sprememb, ki jih najdemo ob prvem pregledu.

### KOŽA

Kožne spremembe se pojavijo pri skoraj vseh bolnikih. Niso nevarne, nekatere pa so zaradi izgleda moteče.

1. Hipomelanotične makule
2. Angiofibromi
3. Nohtni fibromi
4. Šagrinški plaki



### OČI

Bolezenske spremembe na očeh so prisotne pri približno polovici bolnikov, najpogosteje se pojavljajo na mréžnici. Večina bolnikov zaradi sprememb v očeh nima težav z vidom. Redno jih spremija okulist s pregledom očesnega ozadja.

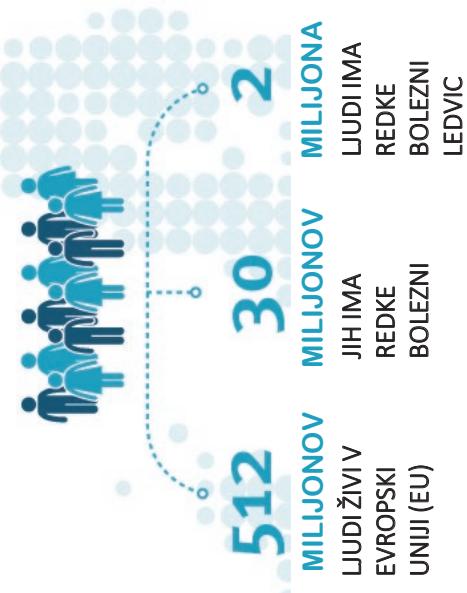
### Kakšne znake ima bolnik s tuberozno skleroz?

Niti dva bolnika s tuberozno sklerozo si po izraženosti bolezni nista enaka. Veliko število mogočih mutacij in različno izražanje genov skozi življenje privedejo do tega, da je tuberozna skleroz izredno raznolika bolezen.

# ERKNet



Evropska referenčna mreža za redke bolezni ledvic  
The European Rare Kidney Disease Reference Network



## INFORMACIJE ZA PACIENTE

### Kontakti:

#### Koordinator mreže

Prof. Franz Schäfer  
University Hospital Heidelberg  
Im Neuenheimer Feld 103.3  
D-69120 Heidelberg  
Telefon: +49 (0) 6221/56-34191  
Email: [contact@erknet.org](mailto:contact@erknet.org)

#### Zaupniki pacientov:

Marie Jeanne Pierrat, Claudia  
Sproedt

Telefon: +49 (0)2102/69627  
Email: [patients@erknet.org](mailto:patients@erknet.org)

Spletarna stran: [www.erknet.org](http://www.erknet.org)  
Twitter: [@EuRefNetwork](https://twitter.com/EuRefNetwork)

# ERKNet

Evropska referenčna mreža za  
redke bolezni ledvic  
The European Rare Kidney Disease  
Reference Network



# ERKNet

Evropska referenčna mreža za redke bolezni ledvic  
The European Rare Kidney Disease Reference Network

Sofinancirano s strani Evropske unije (del  
projekta / skupnega dela „777304 / ERK REG“,  
financiranega s strani Zdravstvenega programa  
Evropske unije (2014-2020))

## Kaj so evropske referenčne mreže?

Evropske referenčne mreže so virtualne skupnosti, ki povezujejo najboljše zdravstvene strokovnjake za namen oskrbe bolnikov z redkimi boleznimi v Evropi.

Namen mrež je snavanje in širjenje znanja o redkih in zapletenih boleznih z namenom zagotavljanja najboljše oskrbe bolnikom v vseh evropskih državah.

### Kaj je ERKNet?

ERKNet je Evropska referenčna mreža za redke bolezni ledvic, ki združuje strokovne centre, ki zagotavljajo zdravstveno oskrbo več kot 40.000 otrošlim in odraslim v okviru redkimi boleznimi ledvic. ERKNet zagotavlja strokovno znanje na naslednjih področjih:

- ✓ Ledvične bolezni z izgubo proteinov (dedne in pridobljene)
- ✓ Ledvične bolezni z izgubo soli (dedne in pridobljene)
- ✓ Priojene napake sečil
- ✓ Cistične bolezni ledvic (vključno z ADPKD)
- ✓ Hemolitično uremični sindrom in z njim povezane bolezni
- ✓ Bolezni, povezane z ledvičnimi kamni
- ✓ Metabolne bolezni, ki prizadenejo ledvice
- ✓ Kronične bolezni ledvic in dializa pri otrocih
- ✓ Transplantacija ledvic pri otrocih

PONUJA NABOJIŠO  
MULTIDISCIPLINARNO  
OSKRBO

POSPŠUJE  
RAZVOJ  
ZDRAVIL za  
bolnike z  
redkimi  
boleznimi  
ledvic



ERKNet



SPODBUJAVEČ  
ZNANJA<sup>z</sup>  
organizacijo  
spletnih tečajev in  
delavnic

iz vse Evrope



IBOLJŠA ZNANJE  
O REDKIH  
BOLEZNIH LEDVIC  
med bolniki in  
zdravstvenimi  
delavci



PODPIRA  
RAZISKOVALNO  
DELO za izboljšavo  
diagnostike in  
napovedi bolezni

DELUIJE V  
TESNEM  
SODELOVANJU Z  
ORGANIZACIJAMI  
BOLNIKOV

- ✓ Ledvične bolezni z izgubo proteinov (dedne in pridobljene)
- ✓ Ledvične bolezni z izgubo soli (dedne in pridobljene)
- ✓ Priojene napake sečil
- ✓ Cistične bolezni ledvic (vključno z ADPKD)
- ✓ Hemolitično uremični sindrom in z njim povezane bolezni
- ✓ Bolezni, povezane z ledvičnimi kamni
- ✓ Metabolne bolezni, ki prizadenejo ledvice
- ✓ Kronične bolezni ledvic in dializa pri otrocih
- ✓ Transplantacija ledvic pri otrocih

## Kaj je ERKReg?

ERKReg je Evropski register za redke bolezni ledvic (ang. European Rare Kidney Disease Registry), v katerem so spremiani bolniki z redkimi in zahtevnimi boleznimi ledvic znatnej evropske mreže, ki so podali soglasje za zbiranje njihovih anonimiziranih podatkov.

ERKReg služi tudi kot nadzor nad tem, kako dobro so bolniki zdravljeni v posameznem centru, saj spremja kazalnike bolnikovega počutja. Na ta način zagotovimo odličnost pri zdravljenju pri vseh članih.

ERKReg omogoča spremjanje števila bolnikov s posameznimi redkimi boleznimi ledvic, zdravljenih znotraj posameznega centra, in spoznavanje ter obveščanje bolnikov o novih načinih zdravljenja, ko so na voljo.

## Spletна stran ERKNet

[www.erknet.org](http://www.erknet.org)

Naša spletna stran je osrednja informacijska platforma mreže in zagotavlja veliko uporabnih informacij za bolnike in njihove družine kot so:

- ✓ Kje so strokovni centri za redke bolezni Evropi
- ✓ Informacijski dokumenti (brošure, spletnne strani) o posameznih redkih boleznih ledvic v več evropskih jezikih
- ✓ Povezave do organizacij bolnikov znotraj Evrope
- ✓ Informacije o prihajajočih izobraževanjih, ki jih pripravlja konzorcij ERKNet



## **SREČANJE SO OMOGOČILI**

Organizacijski odbor II. pediatrične nefrološke šole v Mariboru se najlepše zahvaljuje za pomoč pri organizaciji spodaj navedenim podjetjem.

SWIXX

FERRING

NOVARTIS

CHIESI

MEDIS

PFIZER

BAUSCH HEALTH

RECORDATI

ANMEDIC

# ZAŠČITA TRANSPLANTIRANIH BOLNIKOV pred posledicami CMV-okužbe<sup>1</sup>

Zdravilo Megalotect® je indicirano za preprečevanje kliničnih manifestacij zaradi citomegalovirusne okužbe pri bolnikih, ki prejemajo imunosupresivno terapijo, zlasti pri tistih po transplantaciji.<sup>1</sup> Smrtnost pri souporabi CMV imunoglobulinov v terapiji naj bi bila manjša, kot je poročana pri monoterapiji s protivirusnimi zdravili.<sup>2</sup>

Literatura: 1. Megalotect® Povzetek glavnih značilnosti zdravila; 2. Alexander BT,et al. Pharmacotherapy.2010;30(6):554-61

**Skrajšan povzetek glavnih značilnosti zdravila Megalotect® / humani imunoglobulin proti citomegalovirusu**

**Ime zdravila:** Megalotect® 100 e/ml raztopina za infudiranje. **Sestava zdravila:** Ena vsebuje: 50 mg humanih plazemskih beljakovin (od tega vsaj 96 % imunglobulin G), vsebnostjo protiteles proti citomegalovirusu (CMV) 100 e<sup>+</sup> (enote referenčnega Paul-Ehrlich-Institut standarda). Ena viala z 10 ml vsebuje: 500 mg humanih plazemskih beljakovin (od tega vsaj 96 % imunglobulin G) z vsebnostjo protiteles proti CMV 1.000 e. Ena viala s 50 ml vsebuje: 2.500 mg humanih plazemskih beljakovin (od tega vsaj 96 % imunglobulin G) z vsebnostjo protiteles proti CMV 5.000 e. Porazdelitev podrazredov IgG (pričlane vrednosti): 65 % IgG1, 30 % IgG2, 3 % IgG3, 2 % IgG4. Vsebnost imunglobulinov IgA (IgA1) je omejena na < 2.000 mikrogramov/ml. Izolano iz plazme slavarskih darovalcev.

**Terapevtske indikacije:** Profilaksa kliničnih manifestacij okužbe s citomegalovirusom pri bolnikih, ki prejemajo zdravila za zaviranje imunske odzivnosti, še posebej pri bolnikih pod presaditvi. Pri uporabi za profilaksijo okužbe s CMV je treba razmisljiti o sočasnici uporabe ustreznih zdravil za zdravljenje virusnih infekcij. **Odmjeranje in način uporabe:** Odmjeranje je enkratni odmerek 1 ml na kilogram telesne mase. Zdravilo je treba začeti dajati na dan presaditve. V primeru presaditve kostnega mozga je lahko predvidena tudi uvedba profilakse do 10 dni pred presaditvijo, še posebej pri bolnikih, seropozitivnih na CMV. Skupaj ne je treba dati najmanj 6 enkratnih odmerkov z razmikom 2 do 3 tedne. **Pediatrična populacija:** Odmjeranje pri otrocih in mladostnikih (0-18 let) je enako kot pri odraslih, saj odmjerjanje za vsako indikacijo dolazi glede na telesno maso in prilagodi glede na klinični izid prej navedenih stanj. Način uporabe: Zdravilo Megalotect je treba intravensko infundirati 10 minut z začetno hitrostjo 0,08 ml/kg telesne mase/uro. Če bolnik zdravilo dobravno prenaša, lahko hitrost infundiranja za preostanek infuzije postopno zvišujemo do največje 0,8 ml/kg telesne mase/uro. **Kontraindikacije:** Preobčutljivost na zdravilno učinkovino ali na katero koli pomožno snov. Preobčutljivost na humane imunoglobuline, še posebej pri bolnikih s protitelesi proti IgA. **Posebna opozorila in previdnostni ukrepi:** Sledljivost: Za izboljšanje sledljivosti bioloških zdravil je treba jasno evidentirati ime in številko serije uporabljene. Jenerga zdravila. S hitrostjo infundiranja so lahko povezani določeni resni neželeni učinki zdravila. Pripomočene hitrosti infundiranja se je treba natančno držati. V celotnem času infundiranja je treba bolnike natančno spremeljati in opazovati glede kakršnih koli simptomov. Do določenih neželenih učinkov pride pogosteje: pri veliki hitrosti infundiranja, pri bolnikih, ki prvič prejmejo humano polispecifični imunoglobulin, ali v redkih primerih menjava zdravila s humanim polispecifičnim imunoglobulinom ali po preteku dolgega obdobja od prejšnjega infundiranja. Morebitnimi zapletom se je pogosto mogoče izogniti, če se prepravičate: da bolniki niso občutljivi na humano polispecifični imunoglobulin, tako da najprej počasi injicirate zdravilo (0,08 ml/kg telesne mase/uro), da se bolnike natančno spremeljajo glede kakršnih koli simptomov v celotnem času infundiranja. Še posebno bolnike, ki pred tem še niso prejeli humano polispecifičnih imunoglobulinov, bolnike, ki prehajajo z drugega zdravila z imunoglobulinji na intravensko uporabo (IVIg - Intravenous immunoglobulin) ali bolnike, pri katerih je preteklo dalj čas od prejšnjega infundiranja, ju treba spremeljati med prvim infudiranjem in prvo uro po njem, da zaznate morebitne znake neželenih učinkov. Vse druge bolnike je treba spremeljati vsaj 20 minut po dajanju zdravila. V primeru neželenega učinka je treba zmanjšati hitrost infundiranja ali prekiniti infundiranje. Potrebno zdravljenje je odvisno od narave in intenzivnosti neželenega učinka. V primeru šoka je treba uestvi standardno zdravljenje za šok, skladno z veljavnimi smernicami. Pri vseh bolnikih je pri dajanju IVIg potrebno naslednje: zadostna hidracija, pred začetkom infundiranja IVIg, spremeljanje izločanja urina, spremeljanje ravni kreatinina v serumu, izogibanje sočasnici uporabi diuretikov Henlejeve zanke. **Preobčutljivost:** Pravilno preobčutljivostne reakcije so redke. Nastopajo lahko pri bolnikih s protitelesi proti IgA. IVIg ni indiciran pri bolnikih s selektivnim pomanjkanjem IgA, kjer je pomanjkanje IgA edini pomembna nenormalnost. V redkih primerih lahko dajanje humano polispecifičnega imunoglobulina povzroči padec krvnega tlaka z anafilaktično reakcijo, celo pri bolnikih, kateri so prenašali prejšnje zdravljenje s humanim polispecifičnim imunoglobulinom. Trombo-

**bembolija:** Previdnost je potrebna pri predpisovanju in infundirjanju IVIg pri bolnikih s preveliko telesno maso in bolniških s predostroječimi dejavniki tveganja za trombotične dogodke. Pri bolniških s tveganjem za trombombožilne neželenle učinkne je treba zdravila z IVIg dajati ob najmanjši možni hitrosti infundiranja in v najmanjšem možnem odmerku. Akutna ledvična odpoved: V primeru okvare ledvic je treba razmisljati o ukinitvi IVIg. Pri bolniških s tveganjem za akutno odpoved ledvic je treba zdravila z IVIg dajati ob najmanjši možni hitrosti infundiranja in v najmanjšem možnem odmerku. **Síndrom aseptičnega meningitisa (AMS - Aseptic meningitis syndrome):** V povezavi z zdravljenjem z IVIg so poročali o sindromu aseptičnega meningitisa. **Hemolitična anemija:** Zaradi povečane sekvestracije rdečih krvnih celice lahko po zdravljenju z IVIg nastopi hemolitična anemija. Prejemnike IVIg je treba spremljati glede kliničnih znakov in simptomov hemolize. **Vpliv na serološke preiske: Po injicirjanju imunglobulinov lahko prehodni porast raznih pasivno prenesenih protiteles v bolnikovi krvi povzroči zavajajoče pozitivne rezultate seroloških testov.** Pasivni prenos protiteles proti eritrocitnim antigenom, npr. A, B in D, lahko vpliva na nekatere serološke teste za eritrocitna protitelesa, na primer direktni antiglobulinski test (DAT, direktni Coombsov test). **Prenosljivi povzročitelji:** Standardni ukrepi za preprečevanje okužb zaradi uporabe zdravil, izdelanih iz človeške krvi ali plazme, vključujejo selekcijo darovalcev, presejanje posameznih donacij in zmesi plazme na prisotnost specifičnih označevalcev okužbe ter učinkovite postopek za onemogočenje/odstranitev virusov pri izdelavi zdravila. Kljub temu pa pri dajanjу zdravil, izdelanih iz človeške krvi ali plazme, ni mogoče povsem izključiti možnosti prenosa povzročiteljev okužb. To velja tudi za neznane ali porašajoče se virusne in druge povzročitelje bolezni. Ti ukrepi veljajo za učinkovite, ko gre za virus z ovojnico, kot so virus humane imunske pomanjkljivosti (HIV), virus hepatitisa B (HBV) in virus hepatitisa C (HCV), ter za virus brez ovojnico hepatitisa A (HAV). Učinkovitost uporabljenih ukrepov je lahko omejena, ko gre za virusne brez ovojnico, kot je na primer parvovirus B19. Obstajajo pomirjujoče klinične izkušnje o tem, da se virus hepatitisa A ali parvovirus B19 ne prenasa z imunglobulinom, in domnevamo tudi, da vsebnost protiteles pomembno prispeva k varnosti pred virusi. **Pediatrična populacija:** Posebna opozorila in previdnostne ukrepe za uporabo, navedene pri odraslih, je treba upoštevati tudi pri pediatrični populaciji. **Interakcije:** Živila oslabljena virusna cepiva: Dajanje imunglobulina lahko za najmanj 6 tednov in do 3 mesece zmanjša učinkovitost živila oslabljenih virusnih cepiv, kot so cepiva proti ošpicam, rdečkam, munpusom in noricam (variceli). Po dajjanju zdravila Megalotect morajo preteči 3 meseci pred cepljenjem z živilimi oslabljenimi virusnimi cepivi. V primeru ošpic lahko zmanjšana učinkovitost traja do 1 leta. Zato je treba pri bolniških, ki se cepijo proti ošpicam, preveriti stanje protiteles. **Pediatrična populacija:** Pričakuje se, da lahko tudi pri pediatrični populaciji pride do iste interakcije kot pri odraslih. **Povzetek neželenih učinkov:** Neznanata pogostnost (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov): hemolitična anemija, anafilaktični šok, anafilaktične reakcije, preobčutljivost, alergijske reakcije, glavobol, bruhanje, reakcije na koži, artralzija, akutna ledvična odpoved, zvišanje ravnin kreatinina v serumu, mrzlica, pireksija. **Način in režim predpisovanja in izdaje zdravila:** Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept, zdravilo pa se uporablja samo v javnih zdravstvenih zavodih ter pri pravnih in fizičnih osebah, ki opravljajo zdravstveno dejavnost. **Imetnik dovoljenja za promet:** Biotech Pharma GmbH Landsteinerstrasse 5, 63303 Dreieich, Nemčija. **Pred predpisovanjem, prosimo, preberite povzetek glavnih značilnosti zdravila.** **Datum revizije besedila:** 08/2018. **Opomba:** Pred predpisovanjem zdravila Megalotect® natančno preberite celoten Povzetek glavnih značilnosti zdravila, ki je na voljo na sedežu podjetja Medis, d.o.o. ali na <http://www.cbz.si>